

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Sandoz 2,5 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg rivaroksaban.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 34,46 mg laktose (som monohydrat), 0,0006 mg paraoransje aluminiumslakk (E110) og 0,057 mg tartrazin aluminiumslakk (E102).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Gule, runde, bikonvekse tabletter merket med "2,5" på den ene siden, med en diameter på 6 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Rivaroxaban Sandoz, administrert sammen med acetylsalisylsyre (ASA) alene, eller sammen med ASA og klopido­grel eller tiklopidin, er indisert til forebygging av aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter etter en hendelse med akutt koronarsyndrom med forhøyede verdier av biomarkører for hjertet (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Rivaroxaban Sandoz, administrert sammen med acetylsalisylsyre (ASA), er indisert til forebygging av aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter med koronar arteriesykdom eller symptomatisk perifer arteriesykdom med høy risiko for iskemiske hendelser.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er 2,5 mg to ganger daglig.

- Akutt koronarsyndrom

Pasienter som tar Rivaroxaban Sandoz 2,5 mg to ganger daglig bør også ta en daglig dose med 75-100 mg ASA, eller en daglig dose med 75-100 mg ASA i tillegg til enten en daglig dose på 75 mg klopido­grel eller en standard daglig dose med tiklopidin.

Behandling bør evalueres regelmessig hos hver enkelt pasient, der risiko for iskemiske hendelser veies opp imot blødningsrisiko. Forlengelse av behandling utover 12 måneder skal tilpasses hver enkelt pasient da erfaring inntil 24 måneder er begrenset (se pkt. 5.1).

Behandling med Rivaroxaban Sandoz bør startes opp så snart som mulig etter at hendelsen med akutt koronarsyndrom har stabilisert seg (inkludert revaskulariseringsprosedyrer), men tidligst 24 timer etter ankomst på sykehuset og på det tidspunktet parenteral antikoaguleringssterapi normalt seponeres.

- Koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom

Pasienter som tar Rivaroxaban Sandoz 2,5 mg to ganger daglig bør også ta en daglig dose med 75-100 mg ASA.

Behandling skal ikke startes før hemostase er oppnådd hos pasienter etter en vellykket revaskulariseringsprosedyre i underekstremitet (kirurgisk eller endovaskulær, inkludert hybridprosedyrer) grunnet symptomatisk perifer arteriesykdom (se pkt. 5.1).

Behandlingens varighet bør bestemmes for hver enkelt pasient ut fra regelmessige vurderinger og bør ta i betraktning risikoen for trombotiske hendelser versus blødningsrisiko.

- Akutt koronarsyndrom, koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom

Samtidig administrering med platehemmende behandling

Hos pasienter med en akutt trombotisk hendelse eller vaskulær prosedyre og behov for dobbel platehemmende behandling, bør videre behandling med Rivaroxaban Sandoz 2,5 mg to ganger daglig vurderes avhengig av type hendelse eller prosedyre og platehemmende regime. Sikkerhet og effekt av Rivaroxaban Sandoz 2,5 mg to ganger daglig i kombinasjon med dobbel platehemmendebehandling er undersøkt hos pasienter med

- nylig akutt koronarsyndrom i kombinasjon med ASA pluss klopido­grel/tiklopidin (se pkt. 4.1), og
- etter revaskulariseringsprosedyre i underekstremitet grunnet symptomatisk perifer arteriesykdom i kombinasjon med ASA og, hvis aktuelt, kortvarig bruk av klopido­grel (se pkt. 4.4 og 5.1)

Glemt dose

Dersom en dose glemmes bør pasienten fortsette med den vanlige dosen som anbefalt ved neste fastsatte tidspunkt. Det må ikke tas en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Overgang fra vitamin K-antagonister (VKA) til Rivaroxaban Sandoz

Det kan oppstå en falsk økning i INR-verdiene (International Normalised Ratio) etter inntak av Rivaroxaban Sandoz, når pasienter går over fra VKA til Rivaroxaban Sandoz. INR er ikke egnet til å måle antikoagulerende aktivitet for Rivaroxaban Sandoz og bør derfor ikke brukes (se pkt. 4.5).

Overgang fra Rivaroxaban Sandoz til vitamin K-antagonister (VKA)

Ved overgang fra Rivaroxaban Sandoz til VKA kan utilstrekkelig antikoagulering oppstå. Vedvarende tilstrekkelig antikoagulering bør sikres ved enhver overføring til en alternativ antikoagulant. Merk at Rivaroxaban Sandoz kan bidra til økt INR.

Hos pasienter som går over fra Rivaroxaban Sandoz til VKA, bør VKA gis samtidig inntil INR er $\geq 2,0$. I de første to dagene i overgangsperioden bør standard startdosering av VKA benyttes, etterfulgt av VKA-dosering i henhold til INR-testing. Mens pasientene bruker både Rivaroxaban Sandoz og VKA bør INR ikke testes før det har gått minst 24 timer siden forrige dose, men før neste dose med Rivaroxaban Sandoz. Så snart Rivaroxaban Sandoz er seponert kan pålitelig INR-testing tidligst utføres 24 timer etter den siste dosen (se pkt. 4.5 og 5.2)

Overgang fra parenterale antikoagulanter til Rivaroxaban Sandoz

Hos pasienter som samtidig får en parenteral antikoagulant, seponeres den parenterale antikoagulant og Rivaroxaban Sandoz gis 0-2 timer før tidspunktet for den neste planlagte dosen av det parenterale legemidlet (f.eks. lavmolekylært heparin) skulle vært gitt, eller når et kontinuerlig administrert parenteralt legemiddel seponeres (f.eks. intravenøst ufraksjonert heparin).

Overgang fra Rivaroxaban Sandoz til parenterale antikoagulanter

Gi den første dosen med parenteral antikoagulant når neste dose med Rivaroxaban Sandoz skulle vært gitt.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Begrensede kliniske data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-29 ml/minutt) indikerer at plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban er signifikant forhøyet. Rivaroxaban Sandoz skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Bruk hos pasienter med kreatininclearance < 15 ml/minutt anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 ml/minutt) eller moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-49 ml/minutt) (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Rivaroxaban Sandoz er kontraindisert hos pasienter med leversykdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkludert cirrhosepasienter med Child Pugh klasse B og C (se pkt. 4.3 og 5.2).

Eldre

Ingen dosejustering (se pkt. 4.4 og 5.2)

Risikoen for blødninger øker med økende alder (se pkt. 4.4).

Kroppsvekt

Ingen dosejustering (se pkt. 4.4 og 5.2)

Kjønn

Ingen dosejustering (se pkt. 5.2)

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av rivaroksaban 2,5 mg tabletter hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Rivaroxaban Sandoz 2,5 mg tabletter anbefales derfor ikke til barn under 18 år.

Administrasjonsmåte

Rivaroxaban Sandoz er til oral bruk.

Tablettene kan tas med eller uten mat (se pkt. 4.5 og 5.2).

Knuste tabletter

Til pasienter som ikke kan svelge hele tabletter, kan Rivaroxaban Sandoz-tabletten knuses og blandes med vann eller eplepuré umiddelbart før bruk og administreres oralt.

Den knuste tabletten kan også gis via magesonde (se pkt. 5.2 og 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Aktiv klinisk signifikant blødning.
- Lesjoner eller tilstander, dersom dette anses å være en betydelig risiko for alvorlig blødning. Dette kan omfatte nåværende eller nylig gastrointestinal ulcerasjon, eksisterende ondartede svulster med høy risiko for blødning, nylig skade i hjerne eller ryggrad, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, ryggrad eller øyeregion, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller større intraspinal eller intracerebrale vaskulære abnormiteter.
- Samtidig behandling med alle andre antikoagulanter, f.eks. ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinux etc.), orale antikoagulanter (warfarin, dabigatraneteksilat, apiksaban etc.), unntatt i spesielle tilfeller ved bytte av antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 4.2) eller når ufraksjonert heparin administreres i doser som er nødvendig for å holde sentralt vene- eller arteriekateter åpent (se pkt. 4.5).
- Samtidig behandling av akutt koronarsyndrom med platehemmende behandling hos pasienter med tidligere slag eller et forbigående iskemisk anfall (TIA) (se pkt. 4.4).
- Samtidig behandling av koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom med ASA hos pasienter med tidligere hemoragisk eller lakunært slag, eller ethvert slag i løpet av siste måned (se pkt. 4.4).

- Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkludert cirrhosepasienter med Child Pugh klasse B og C (se pkt. 5.2).
- Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hos pasienter med akutt koronarsyndrom er effekt og sikkerhet av rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig undersøkt i kombinasjon med blodplatehemmerne ASA alene eller ASA pluss klopido­grel/tiklopidin. Hos pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom og som har høy risiko for iskemiske hendelser er effekt og sikkerhet av rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig undersøkt i kombinasjon med ASA. Hos pasienter etter nylig revaskulariseringsprosedyre i underekstremitet på grunn av symptomatisk perifer arteriesykdom, har effekt og sikkerhet av rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig blitt undersøkt i kombinasjon med blodplatehemmeren ASA alene eller ASA pluss kortvarig klopido­grel. Om nødvendig, bør dobbel platehemmende behandling med klopido­grel være kortvarig; langvarig dobbel behandling med blodplatehemmere bør unngås (se pkt. 5.1).

Behandling i kombinasjon med andre blodplatehemmere, f.eks. prasugrel eller tikagrelor, er ikke undersøkt og anbefales ikke.

Klinisk overvåking i tråd med praksis for antikoagulasjon er anbefalt gjennom hele behandlingsperioden.

Blødningsrisiko

Som med andre antikoagulanter, skal pasienter som bruker Rivaroxaban Sandoz observeres nøye for tegn på blødning. Deter anbefalt å bruke det med forsiktighet ved tilstander med økt risiko for blødning. Administrering av Rivaroxaban Sandoz skal avbrytes dersom det oppstår alvorlig blødning (se pkt. 4.9).

I de kliniske studiene ble blødninger i slimhinner (dvs. epistaksis, gingival-, gastrointestinal-, og urogenitalblødninger, inkludert unormale vaginalblødninger eller økte menstruasjonsblødninger) og anemi sett hyppigere under langtidsbehandling med rivaroksaban sammen med ett eller to antiblodplatemidler. I tillegg til egnet klinisk overvåking kan derfor laboratorietester av hemoglobin/hematokrit være nyttig for å oppdage skjulte blødninger og fastslå klinisk relevans av synlige blødninger, der dette anses som hensiktsmessig.

Flere undergrupper av pasienter, som beskrevet nedenfor, har økt blødningsrisiko. Bruk av Rivaroxaban Sandoz sammen med dobbel platehemmende behandling til pasienter som har kjent økt risiko for blødning bør derfor vurderes opp imot nytten av forebygging av ateroskrotiske hendelser. I tillegg må disse pasientene overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på blødningskomplikasjoner og anemi etter at behandlingen er startet (se pkt. 4.8).

Uforklarlige fall i hemoglobinnivået eller blodtrykket må undersøkes med tanke på å lokalisere blødningen.

Behandling med rivaroksaban krever ikke rutinemessig overvåking av eksponering. Imidlertid kan rivaroksabannivåer målt ved hjelp av kalibrerte kvantitative anti-faktor Xa-tester være nyttige i unntakstilfeller der kunnskap om eksponering for rivaroksaban kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser, f.eks. ved overdosering og hastekirurgi (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/minutt) kan plasmanivået av rivaroksaban være signifikant forhøyet (gjennomsnittlig 1,6 ganger), noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Rivaroxaban Sandoz må brukes med forsiktighet hos pasienter med kreatininclearance 15-29 ml/minutt. Bruk hos pasienter med kreatininclearance < 15 ml/minutt anbefales ikke (se pkt. 4.2 og 5.2). Rivaroxaban Sandoz skal brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-49 ml/minutt) som samtidig tar andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban (se pkt. 4.5).

Interaksjon med andre legemidler

Bruk av Rivaroxaban Sandoz anbefales ikke hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med azolantimykotika (som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) eller hiv-proteasehemmere (f.eks. ritonavir). Disse virkestoffene er sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp og kan derfor føre til en klinisk relevant økning (gjennomsnittlig 2,6 ganger) i plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban, og dermed økt blødningsrisiko (se pkt. 4.5).

Det må utvises forsiktighet ved samtidig behandling med legemidler som påvirker hemostasen, f.eks. ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), acetylsalisylsyre (ASA) og blodplateaggregasjonshemmere eller selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI). Til pasienter med risiko for ulcerøs gastrointestinal sykdom kan passende profylaktisk behandling vurderes (se pkt. 4.5 og 5.1).

Pasienter behandlet med Rivaroxaban Sandoz og blodplatehemmere bør kun få samtidig behandling med NSAIDs dersom nytten er større enn risikoen for blødninger.

Andre risikofaktorer for blødning

Som med andre antitrombotiske midler er rivaroksaban ikke anbefalt hos pasienter med økt blødningsrisiko, f.eks. ved:

- medfødte eller ervervede blødningsforstyrrelser
- ukontrollert, alvorlig arteriell hypertensjon
- annen gastrointestinal sykdom utenom aktiv ulcerasjon som potensielt kan føre til blødningskomplikasjoner (f.eks. inflammatorisk tarmsykdom, øsofagitt, gastritt og gastroøsofageal reflukssykdom)
- vaskulær retinopati
- bronkiektasi eller tidligere blødning i lungene.

Legemidlet bør brukes med forsiktighet hos pasienter med akutt koronarsyndrom og koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom:

- ≥ 75 år dersom det brukes sammen med ASA alene eller sammen med ASA samt klopido­grel eller tiklopidin. Nytte-risikoforholdet for behandlingen bør vurderes regelmessig for hver enkelt pasient.
- med lavere kroppsvekt (< 60 kg) dersom det brukes sammen med ASA alene eller sammen med ASA samt klopido­grel eller tiklopidin.
- pasienter med koronar arteriesykdom som har alvorlig symptomatisk hjertesvikt. Data fra studier indikerer at slike pasienter kan ha mindre utbytte av behandling med rivaroksaban (se pkt. 5.1.).

Pasienter med kreft

Pasienter med ondartet sykdom kan samtidig ha høyere risiko for blødning og trombose. Den individuelle fordelene med antitrombotisk behandling bør veies opp mot risiko for blødning hos pasienter med aktiv kreft, avhengig av tumor­plassering, antineoplastisk behandling og sykdomsstadium. Tumorer i mage-tarmkanalen eller urogenitalsystemet har vært assosiert med en økt risiko for blødning under behandling med rivaroksaban.

Hos pasienter med ondartede neoplasmer med høy risiko for blødning er bruk av rivaroksaban kontraindisert (se pkt. 4.3).

Pasienter med kunstige klaffer

Rivaroksaban skal ikke brukes som tromboseprofylakse hos pasienter som nylig har fått utført kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVR). Sikkerhet og effekt av rivaroksaban er ikke undersøkt hos pasienter med kunstige hjerteklaffer. Det finnes derfor ingen data som støtter at rivaroksaban gir tilstrekkelig antikoagulasjon hos denne pasientpopulasjonen. Behandling med Rivaroxaban Sandoz anbefales derfor ikke til disse pasientene.

Pasienter med antifosfolipid syndrom

Direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK) inkludert rivaroksaban, er ikke anbefalt hos pasienter med tidligere trombose som er diagnostisert med antifosfolipidsyndrom. Dette gjelder særlig pasienter som er trippel-positive (for lupus antikoagulant, antikardiolipin-antistoffer, og anti-beta 2-glykoprotein I antistoffer). Behandling med DOAKer kan være assosiert med økt forekomst av tilbakevendende trombotiske hendelser, sammenlignet med behandling med vitamin K-antagonister.

Pasienter med tidligere slag og/eller TIA

Pasienter med akutt koronarsyndrom

Rivaroxaban Sandoz 2,5 mg er kontraindisert til behandling av akutt koronarsyndrom hos pasienter med tidligere slag eller TIA (se pkt. 4.3). Noen få pasienter med akutt koronarsyndrom med tidligere slag eller TIA er undersøkt, men de begrensede effektdataene som er tilgjengelige indikerer at disse pasientene ikke har noen nytte av behandlingen.

Pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom

Pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom som har hatt hemoragisk eller lakunært slag, eller et iskemisk ikke-lakunært slag i løpet av siste måned er ikke undersøkt (se pkt. 4.3).

Pasienter med nylige revaskulariseringsprosedyrer i underekstremitet på grunn av symptomatisk perifer arteriesykdom med tidligere hjerneslag eller TIA ble ikke undersøkt. Behandling med Rivaroxaban Sandoz 2,5 mg bør unngås hos slike pasienter som får dobbel platehemmende behandling.

Spinal-/epiduralanestesi eller -punksjon

Når nevroaksial anestesi (spinal-/epiduralanestesi) eller spinal-/epiduralpunksjon brukes, har pasienter som behandles med antitrombotiske midler til forebygging av tromboemboliske komplikasjoner, risiko for å utvikle epiduralt eller spinalt hematoma som kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Risikoen for slike hendelser kan øke ved postoperativ bruk av inneliggende epiduralkatetre eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen. Risikoen kan også øke ved traumatisk eller gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasientene må overvåkes hyppig med tanke på tegn og symptomer på nedsatt nevrologisk funksjon (f.eks. nummenhet eller svakhet i bena, tarm- eller blæredysfunksjon). Ved nevrologisk utfall er rask diagnostisering og behandling nødvendig. Før nevroaksial intervensjon må legen veie de potensielle fordelene opp mot risiko hos antikoagulerende pasienter og hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse. I slike situasjoner er det ingen klinisk erfaring med bruk av Rivaroxaban Sandoz 2,5 mg og blodplatehemmere. Blodplateaggregasjonshemmere skal seponeres som anbefalt i deres respektive preparatomtaler.

For å redusere mulig risiko for blødninger som er forbundet med samtidig bruk av rivaroksaban og nevroaksial (epidural/spinal) anestesi eller spinalpunksjon, bør det tas hensyn til den farmakokinetiske profilen til rivaroksaban. Innsetting eller uttak av et epiduralkateter eller lumbalpunksjon bør helst utføres når den antikoagulerende effekten av rivaroksaban er beregnet å være lav (se pkt. 5.2). Det eksakte tidspunktet for å oppnå en tilstrekkelig lav antikoagulerende effekt hos hver enkelt pasient er imidlertid ukjent.

Doseringsanbefalinger før og etter invasive prosedyrer og kirurgiske inngrep

Dersom det er behov for en invasiv prosedyre eller et kirurgisk inngrep bør behandlingen med Rivaroxaban Sandoz 2,5 mg avbrytes minst 12 timer før inngrepet, dersom dette er mulig og basert på en klinisk vurdering av legen. Dersom pasienten skal gjennomgå elektiv kirurgi og blodplatehemmende effekt ikke er ønsket, skal blodplateaggregasjonshemmere seponeres som angitt i deres respektive preparatomtaler. Dersom inngrepet ikke kan utsettes, skal økt blødningsrisiko vurderes mot behovet for rask utførelse av inngrepet.

Rivaroxaban Sandoz bør gjenopptas så snart som mulig etter invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep, dersom den kliniske situasjonen tillater dette og tilstrekkelig hemostase er etablert, noe som bestemmes av behandelende lege (se pkt. 5.2).

Eldre

Blødningsrisiko kan øke med økende alder (se pkt. 5.1 og 5.2).

Hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom) er rapportert etter markedsføring i forbindelse med bruk av rivaroksaban (se pkt. 4.8). Pasientene ser ut til å ha høyest risiko for å få disse reaksjonene tidlig i behandlingen: i de fleste tilfellene oppstår reaksjonene i løpet av de første ukene med behandling. Rivaroksaban bør seponeres umiddelbart ved tegn på alvorlig hudutslett (f.eks. utslett som sprer seg, hissig utslett og/eller blemmer), eller ved ethvert annet tegn på overfølsomhet som oppstår sammen med lesjoner på slimhinnene.

Informasjon om hjelpestoffer

Rivaroxaban Sandoz inneholder laktose. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Rivaroxaban Sandoz inneholder paraoransje aluminiumslakk (E110). Kan forårsake allergiske reaksjoner.

Rivaroxaban Sandoz inneholder tartrazin aluminiumslakk (E102). Kan forårsake allergiske reaksjoner.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

CYP3A4- og P-gp-hemmere

Samtidig administrering av rivaroksaban og ketokonazol (400 mg én gang daglig) eller ritonavir (600 mg to ganger daglig) økte gjennomsnittlige AUC for rivaroksaban med 2,6/2,5 ganger, og økte gjennomsnittlig C_{max} for rivaroksaban med 1,7/1,6 ganger med signifikante økninger i farmakodynamiske effekter, noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Bruk av Rivaroxaban Sandoz anbefales derfor ikke hos pasienter som får samtidig systemisk behandling med azolantimykotika som ketokonazol, itraconazol, vorikonazol og posakonazol eller hiv-proteasehemmere. Disse virkestoffene er sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp (se pkt. 4.4).

Virkestoffer som er sterke hemmere av bare én av eliminasjonsveiene til rivaroksaban, enten CYP3A4 eller P-gp, forventes å øke plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban i mindre grad. For eksempel klaritromycin (500 mg 2 ganger daglig), vurdert som en sterk hemmer av CYP3A4 og en moderat hemmer av P-gp, til økte gjennomsnittlige AUC og C_{max} for rivaroksaban med henholdsvis 1,5 ganger og 1,4 ganger. Interaksjonen med klaritromycin er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter. (Vedrørende pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 4.4).

Erytromycin (500 mg tre ganger daglig), som er en moderat hemmer av CYP3A4 og P-gp, økte gjennomsnittlige AUC og C_{max} for rivaroksaban med 1,3 ganger. Interaksjonen med erytromycin er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter. Hos personer med lett nedsatt nyrefunksjon økte erytromycin (500 mg tre ganger daglig) gjennomsnittlig AUC og C_{max} for rivaroksaban med henholdsvis 1,8 ganger og 1,6 ganger, sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Hos personer med moderat nedsatt nyrefunksjon økte erytromycin gjennomsnittlig AUC og C_{max} for rivaroksaban med henholdsvis 2,0 og 1,6 ganger sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Effekten av erytromycin er additiv til nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Flukonazol (400 mg én gang daglig), som regnes som en moderat hemmer av CYP3A4, økte gjennomsnittlige AUC og C_{max} for rivaroksaban med henholdsvis 1,4 ganger og 1,3 ganger. Interaksjonen med flukonazol er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter. (Se pkt. 4.4 for pasienter med nedsatt nyrefunksjon).

Da det foreligger begrensede kliniske data for dronedaron, bør samtidig administrering med rivaroksaban unngås.

Antikoagulanter

Etter samtidig administrering av enoksaparin (40 mg enkeltdose) og rivaroksaban (10 mg enkeltdose), ble det observert en additiv effekt på anti-faktor Xa-aktiviteten uten noen tilleggseffekter på koagulasjonsprøver (protrombin [PT], aktivert partiell tromboplastintid [aPTT]). Enoksaparin påvirket ikke farmakokinetikken til rivaroksaban.

På grunn av den økte blødningsrisikoen må det utvises forsiktighet hvis pasienten får samtidig behandling med andre antikoagulanter (se pkt. 4.3 og 4.4).

NSAIDs/blodplateaggregasjonshekkere

Det er ikke sett klinisk relevant forlengelse av blødningstiden etter samtidig administrering av rivaroksaban (15 mg) og 500 mg naproksen. Enkelte personer kan imidlertid ha en mer uttalt farmakodynamisk respons.

Det er ikke sett klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ved samtidig administrering av rivaroksaban og 500 mg acetylsalisylsyre.

Klopidogrel (300 mg initialdose etterfulgt av 75 mg vedlikeholdsdose) viste ingen farmakokinetisk interaksjon med rivaroksaban (15 mg). I en undergruppe av pasienter ble det imidlertid observert en relevant økning i blødningstiden som ikke var forbundet med blodplateaggregasjon, P-selektin- eller GPIIb/IIIa-reseptornivåer.

Det må utvises forsiktighet hvis pasienten får samtidig behandling med NSAIDs (inkludert acetylsalisylsyre) og blodplateaggregasjonshekkere, da disse legemidlene vanligvis øker blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

SSRI/SNRI

Som for andre antikoagulantia, finnes det en mulighet for at pasienter har økt risiko for blødninger ved samtidig bruk av SSRI eller SNRI, på grunn av effekten disse er rapportert å ha på blodplater. Ved samtidig bruk i kliniske studier med rivaroksaban, ble numerisk høyere frekvens av alvorlige og ikke- alvorlige, klinisk relevante blødninger observert i alle behandlingsgruppene.

Warfarin

Hos pasienter som går over fra vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0-3,0) til rivaroksaban (20 mg) eller fra rivaroksaban (20 mg) til warfarin (INR 2,0-3,0) økte protrombintid/INR (Neoplastin) mer enn additivt (individuelle INR-verdier inntil 12 kan observeres), mens effekter på aPTT, hemming av faktor Xa-aktivitet og endogent trombinpotensial var additive.

Dersom det er ønskelig å teste de farmakodynamiske effektene av rivaroksaban i overgangsperioden kan anti-faktor Xa-aktivitet, PiCT (prothrombinase-induced clotting time) og HepTest brukes, da disse testene ikke påvirkes av warfarin. På den fjerde dagen etter siste warfarindose, viste alle testene (inkludert PT, aPTT, hemming av faktor Xa-aktivitet og ETP) kun effekten av rivaroksaban.

Dersom det er ønskelig å teste de farmakodynamiske effektene av warfarin i overgangsperioden, kan INR-målinger benyttes ved C_{trough} for rivaroksaban (24 timer etter forrige inntak av rivaroksaban), da denne testen påvirkes minimalt av rivaroksaban ved dette tidspunktet. Ingen farmakokinetisk interaksjon er observert mellom warfarin og rivaroksaban.

CYP3A4-indusere

Samtidig administrering av rivaroksaban og den sterke CYP3A4-induseren rifampicin førte til en reduksjon på ca. 50 % i gjennomsnittlig AUC for rivaroksaban, med parallelle reduksjoner i farmakodynamiske effekter. Samtidig bruk av rivaroksaban og andre sterke CYP3A4-indusere (f.eks. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesurt (*Hypericum perforatum*)) kan også føre til redusert plasmakonsentrasjon av rivaroksaban. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-indusere bør derfor unngås med mindre pasienten overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på trombose.

Annen samtidig behandling

Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ble observert da rivaroksaban ble gitt samtidig med midazolam (substrat for CYP3A4), digoksin (substrat for P-gp), atorvastatin (substrat for CYP3A4 og P-gp) eller omeprazol (protonpumpehemmer). Rivaroksaban verken hemmer eller induserer viktige CYP-isoformer som CYP3A4.

Ingen klinisk relevant interaksjon med mat er observert (se pkt. 4.2).

Laboratorieparametere

Koagulasjonsparametere (f.eks. PT, aPTT, HepTest) påvirkes som forventet i henhold til rivaroksabans virkningsmekanisme (se pkt. 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerhet og effekt av rivaroksaban har ikke blitt fastslått hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). På grunn av mulige reproduksjonstoksiske effekter, blødningsrisiko og funn som viser at rivaroksaban passerer placenta, er Rivaroxaban Sandoz kontraindisert hos gravide (se pkt. 4.3).

Fertile kvinner bør unngå å bli gravide under behandling med rivaroksaban.

Amming

Sikkerhet og effekt av rivaroksaban har ikke blitt fastslått hos kvinner som ammer. Data fra dyr indikerer at rivaroksaban utskilles i morsmelk. Rivaroxaban Sandoz er derfor kontraindisert hos kvinner som ammer (se pkt. 4.3). Det må derfor tas en beslutning hvorvidt amming skal avbrytes eller om pasienten skal avslutte/avstå fra behandling.

Fertilitet

Det er ikke utført spesifikke studier med rivaroksaban for å undersøke effekten på fertilitet hos mennesker. I en studie med hann- og hunnrotter ble det ikke sett effekter på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Rivaroksaban har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bivirkninger som synkope (frekvens: mindre vanlige) og svimmelhet (frekvens: vanlige) er rapportert (se pkt. 4.8). Pasienter som opplever disse bivirkningene bør ikke kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av rivaroksaban er evaluert i tretten pivotale fase III-studier (se tabell 1).

Totalt 69 608 voksne pasienter i nitten fase III-studier og 488 pediatriske pasienter i to fase II-studier og to fase III-studie ble eksponert for rivaroksaban.

Tabell 1: Antall pasienter, total døgndose og maksimal behandlingsvarighet i fase III-studier med voksne og pediatriske pasienter

Indikasjon	Antall pasienter*	Total døgndose	Maksimal behandlingsvarighet
Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi	6097	10 mg	39 dager
Forebygging av VTE hos klinisk syke pasienter	3997	10 mg	39 dager
Behandling av dyp venetrombose (DVT), lungeemboli (LE) og forebygging av tilbakefall	6790	Dag 1-21: 30 mg Dag 22 osv.: 20 mg Etter minst 6 måneder: 10 mg eller 20 mg	21 måneder

Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos nyfødte født på termin, og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	329	Dose justert etter kroppsvekt for å oppnå en tilsvarende eksponering som det som er observert hos voksne behandlet for DVT med 20 mg rivaroksaban én gang daglig	12 måneder
Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	7750	20 mg	41 måneder
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	10 225	Henholdsvis 5 mg eller 10 mg administrert samtidig med enten ASA eller ASA samt klopido-rel eller tiklopidin	31 måneder
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom	18 244	5 mg administrert sammen med ASA eller 10 mg alene	47 måneder
	3256**	5 mg administrert sammen med ASA	42 måneder

*Pasienter som er eksponert for minst én dose rivaroksaban

**Fra VOYAGER PAD-studien

Bivirkningene som ble hyppigst rapportert hos pasienter som fikk rivaroksaban var blødninger (tabell 2) (seogså pkt. 4.4 og "Beskrivelse av enkelte bivirkninger" nedenfor). Av blødningene som ble hyppigst rapportert var epistaksis (4,5 %) og blødning i gastrointestinaltraktus (3,8 %).

Tabell 2: Frekvens av episoder med blødninger* og anemi hos pasienter eksponert for rivaroksaban på tvers av de fullførte fase III-studiene med voksne og pediatriske pasienter

Indikasjon	Enhver blødning	Anemi
Forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi	6,8 % av pasientene	5,9 % av pasientene
Forebygging av VTE hos klinisk syke pasienter	12,6 % av pasientene	2,1 % av pasientene
Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall	23 % av pasientene	1,6 % av pasientene
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos nyfødtefødt på termin, og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	39,5 % av pasientene	4,6 % av pasientene

Indikasjon	Enhver blødning	Anemi
Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	28 per 100 pasientår	2,5 per 100 pasientår
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	22 per 100 pasientår	1,4 per 100 pasientår
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	22 per 100 pasientår	1,4 per 100 pasientår
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom	6,7 per 100 pasientår	0,15 per 100 pasientår**
	8,38 per 100 pasientår [#]	0,74 per 100 pasientår*** [#]

* For alle rivaroksabanstudiene ble alle blødningsepisoder registrert, rapportert og vurdert.

** I COMPASS-studien er det en lav forekomst av anemi, fordi det er brukt en selektiv tilnærming til registrering av bivirkninger.

*** A En selektiv tilnærming til bivirkningsregistrering ble brukt

Fra VOYAGER PAD-studien

Bivirkninger i tabellform

Frekvensene for bivirkningene som er rapportert med rivaroksaban hos voksne og pediatriske pasienter, eroppsummert i tabell 3 etter organklassesystem (MedDRA) og etter frekvens.

Frekvenser er definert som:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 3: Alle bivirkninger rapportert hos voksne pasienter i kliniske fase III-studier eller under bruk etter markedsføring* og i to fase II-studier og to fase III-studie med pediatriske pasienter

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
Anemi (inkl. respektive laboratorieparametere)	Trombocytose (inkl. økt blodplatetall) ^A , trombocytopeni			
Forstyrrelser i immunsystemet				
	Allergisk reaksjon, allergisk dermatitt, angioødem og allergisk ødem		Anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk	
Nevrologiske sykdommer				
Svimmelhet, hodepine	Cerebral og intrakraniell blødning, synkope			

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Øyesykdommer				
Øyeblødninger (inkl. konjunktival-blødning)				
Hjertesykdommer				
	Takykardi			
Karsykdommer				
Hypotensjon, hematom				
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
Epistaksis, hemoptyse			Eosinofil pneumoni	
Gastrointestinale sykdommer				
Gingivalblødning, blødning i gastrointestinaltraktus (inkl. rektal blødning), gastrointestinale og abdominale smerter, dyspepsi, kvalme, obstipasjon ^A , diaré, oppkast ^A	Munntørrehet			
Sykdommer i lever og galleveier				
Forhøyede transaminaser	Nedsatt leverfunksjon, forhøyet bilirubin, forhøyet alkalisk fosfatase i blodet ^A , forhøyet gammaglutamyl-transferase (GGT) ^A	Gulsott, forhøyet konjugert bilirubin, (med eller uten samtidig forhøyet ALAT), kolestase, hepatitt (inkludert hepatocellulær skade)		
Hud- og underhudssykdommer				
Pruritus (inkl. mindre vanlige tilfeller av generalisert pruritus), utslett, ekkymose, kutan og subkutan blødning	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse DRESS-syndrom	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				
Smerter i ekstremiteter ^A	Hemartrose	Muskelblødning		Kompartmentsyndrom sekundært til en Blødning
Sykdommer i nyre og urinveier				
Blødninger i urogenitaltraktus (inkl. hematuri og menoragi ^B), nedsatt nyrefunksjon (inkl. forhøyet kreatinin i blod, forhøyet urea i blod)				Nyresvikt/akutt nyresvikt sekundært til en blødning som er tilstrekkelig til å forårsake hypoperfusjon, antikoagulantrelatert nefropati

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
Feber ^A , perifert ødem, nedsatt generell styrke og energi (inkl. fatigue, asteni)	Uvelhet (inkl. sykdomsfølelse)	Lokalt ødem ^A		
Undersøkelser				
	Forhøyet LDH ^A , forhøyet lipase ^A , forhøyet amylase ^A			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer				
Blødning etter inngrep (inkl. postoperativ anemi og blødning fra sår), kontusjon, sårsekresjon ^A		Vaskulær pseudoanerisme ^C		

- A: Observert ved forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- og kneprotesekirurgi
- B: Observert som svært vanlig ved behandling av dyp venetrombose, lungeemboli og forebygging av tilbakefall hos kvinner < 55 år
- C: Observert som mindre vanlige ved forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom (etter perkutan koronarintervensjon)
- * En forhåndsspesifisert selektiv tilnærming til bivirkningsregistreringen ble brukt i utvalgte fase III studier. Forekomsten av bivirkninger økte ikke og ingen nye bivirkninger ble identifisert etter analyse av disse studiene.

Beskrivelse av enkelte bivirkninger

På grunn den farmakologiske virkningsmekanismen kan bruk av rivaroksaban være forbundet med økt risiko for skjult eller synlig blødning fra alt vev eller organer, noe som kan føre til posthemoragisk anemi. Tegn, symptomer og alvorlighetsgrad (inkludert dødelig utfall) vil variere i forhold til lokalisering, grad eller omfang av blødningen og/eller anemien (se pkt. 4.9 "Behandling av blødninger"). I de kliniske studiene ble blødninger i slimhinner (dvs. epistaksis, gingival-, gastrointestinal-, og urogenitalblødninger, inkludert unormale vaginalblødninger eller økte menstruasjonsblødninger) og anemi observert hyppigere ved langtidsbehandling med rivaroksaban enn ved VKA-behandling. I tillegg til egnet klinisk overvåking kan derfor laboratorietesting av hemoglobin/hematokrit være nyttig for å oppdage skjulte blødninger og fastslå klinisk relevans av synlige blødninger, der dette anses som hensiktsmessig. Blødningsrisikoen kan være økt hos visse pasientgrupper, f.eks. pasienter med ukontrollert alvorlig arteriell hypertensjon og/eller ved samtidig behandling som påvirker hemostasen (se pkt 4.4 "Blødningsrisiko"). Menstruasjonsblødninger kan øke og/eller bli forlenget. Blødningskomplikasjoner kan manifesteres som svakhet, blekhet, svimmelhet, hodepine eller uforklarlig hevelse, dyspné og uforklarlig sjokk. I noen tilfeller er symptomer på hjerteiskemi som brystmerter eller angina pectoris observert som en konsekvens av anemi.

Kjente komplikasjoner sekundært til alvorlig blødning, slik som kompartmentsyndrom og nyresvikt pga. hypoperfusjon, eller antikoagulantrelatert nefropati er rapportert for rivaroksaban. Det må derfor tas hensyn til muligheten for blødning ved evaluering av tilstanden til enhver antikoagulert pasient.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk:

www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Sjeldne tilfeller av overdoser opptil 1960 mg er rapportert. I tilfeller av overdosering skal pasienten overvåkes nøye for blødningskomplikasjoner eller andre bivirkninger (se pkt. «Behandling av blødninger»). Pga. begrenset absorpsjon forventes maksimal effekt og ingen ytterligere økning i gjennomsnittlig plasmaeksposering ved supratherapeutiske doser på 50 mg rivaroksaban eller høyere. Et spesifikt reverseringsmiddel (andeksanet alfa) som motvirker rivaroksabans farmakodynamiske effekter er tilgjengelig (se preparatomtalen for andeksanet alfa).
Bruk av medisinsk kull for å redusere absorpsjonen ved overdosering med rivaroksaban kan overveies.

Behandling av blødninger

Dersom en blødningskomplikasjon oppstår hos en pasient som får rivaroksaban, skal neste administrering av rivaroksaban utsettes eller behandlingen seponeres, etter behov. Rivaroksaban har en halveringstid på ca. 5-13 timer (se pkt. 5.2). Behandling skal tilpasses individuelt ut fra alvorlighetsgrad og lokalisering av blødningen. Egnede symptomatiske behandling kan gis ved behov, f.eks. mekanisk kompresjon (f.eks. ved alvorlig epistaksis), kirurgiske prosedyrer for blødningskontroll, væskebehandling og hemodynamisk støtte, blodprodukter (pakkede røde blodceller eller ferskfrosset plasma, avhengig av anemi eller koagulopati) eller blodplater.

Hvis blødningen ikke kan kontrolleres med tiltakene nevnt ovenfor, bør det vurderes å administrere enten et spesifikt reverseringsmiddel for faktor Xa-hemmere (andeksanet alfa) som motvirker rivaroksabans farmakodynamiske effekter, eller en spesifikk prokoagulant som f.eks. protrombinkomplekskonsentrat (PCC), aktivert protrombinkomplekskonsentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa). Det er imidlertid svært lite klinisk erfaring med bruk av disse legemidlene hos personer som får rivaroksaban. Anbefalingen er også basert på begrensede prekliniske data. Gjentatt dosering av rekombinant faktor VIIa skal vurderes og titreres avhengig av forbedringer i blødningsstatus. Avhengig av tilgjengelighet lokalt, bør konsultasjon med hematolog vurderes ved større blødninger (se pkt. 5.1).

Protaminsulfat og vitamin K forventes ikke å påvirke antikoagulerende aktivitet av rivaroksaban. Det er begrenset erfaring med traneksamsyre og ingen erfaring med aminokapronsyre og aprotinin hos personer som får rivaroksaban. Det er verken vitenskapelig rasjonale for nytten av eller erfaring med bruk av det systemiske hemostatikumet desmopressin hos personer som får rivaroksaban. På grunn av den høye graden av plasmaproteinbinding er rivaroksaban antagelig ikke dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, direkte faktor Xa-hemmere, ATC-kode: B01AF01

Virkningsmekanisme

Rivaroksaban er en svært selektiv direkte faktor Xa-hemmer med oral biotilgjengelighet. Hemming av faktor Xa blokkerer den indre og ytre reaksjonsvei i blodkoagulasjonskaskaden, og hemmer både dannelsen av trombin og utviklingen av tromber. Rivaroksaban hemmer ikke trombin (aktivert faktor II), og ingen effekt på blodplater er påvist.

Farmakodynamiske effekter

Hos mennesker er det observert en doseavhengig hemming av faktor Xa-aktiviteten. Protrombintid (PT) påvirkes doseavhengig av rivaroksaban nøye korrelert til plasmakonsentrasjoner (r-verdi = 0,98) når Neoplastin brukes til analysen. Andre reagenser vil gi annet resultat. PT skal avleses i løpet av sekunder, fordi INR kun er kalibrert og validert for kumariner, og ikke kan brukes til andre antikoagulanter. I en klinisk farmakologisk studie ble farmakodynamikken ved reversering av rivaroksaban undersøkt hos friske frivillige voksne (n = 22) ved å vurdere effektene av enkeltdoser (50 IE/kg) av to ulike typer PCC, en PCC med 3 faktorer (faktorene II, IX og X) og en PCC med 4 faktorer (faktorene II, VII, IX og X). PCC med 3 faktorer reduserte gjennomsnittlig PT-verdier for neoplastin med ca. 1,0 sekund i løpet av 30 minutter, sammenlignet med en reduksjon på ca. 3,5 sekunder for PCC med 4 faktorer. I motsetning til dette hadde

PCC med 3 faktorer en større og raskere total effekt på reversering av endringene i dannelsen av endogent trombin, sammenlignet med PCC med 4 faktorer (se pkt. 4.9).

Aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) og HepTest er også doseavhengig forlenget, men anbefales imidlertid ikke til vurdering av den farmakodynamiske effekten av rivaroksaban. Koagulasjonsparametere trenger ikke overvåkes som klinisk rutine under behandling med rivaroksaban. Dersom klinisk indisert kan imidlertid rivaroksabannivåer måles ved hjelp av kalibrerte kvantitative anti-faktor Xa-tester (se pkt. 5.2).

Klinisk effekt og sikkerhet

Akutt koronarsyndrom

Det kliniske programmet for rivaroksaban ble utformet for å vise at rivaroksaban har en forebyggende effekt mot kardiovaskulær død, myokardinfarkt eller slag hos personer med nylig akutt koronarsyndrom (myokardinfarkt med ST-segmentelevation [STEMI], myokardinfarkt uten ST segmentelevation [NSTEMI] eller ustabil angina [UA]). I den pivotale dobbeltblinde ATLAS ACS 2 TIMI 51-studien, ble 15 526 pasienter randomisert i et forhold på 1:1:1 i en av følgende tre behandlingsgrupper: rivaroksaban 2,5 mg oralt to ganger daglig, 5 mg oralt to ganger daglig eller placebo to ganger daglig, administrert sammen med ASA alene eller sammen med ASA og et tienopyridin (klopidogrel eller tiklopidin). Pasienter med akutt koronarsyndrom < 55 år måtte ha enten diabetes mellitus eller et tidligere MI. Median behandlingsvarighet var 13 måneder og samlet behandlingsvarighet var opptil 3 år. 93,2 % av pasientene fikk samtidig ASA og tienopyridinbehandling, og 6,8 % fikk kun ASA. Blant pasientene som fikk to antitrombotika fikk 98,8 % klopidogrel, 0,9 % fikk tiklopidin og 0,3 % fikk prasugrel. Pasientene fikk første dose med rivaroksaban minimum 24 timer etter ankomst på sykehuset og opptil 7 dager (gjennomsnittlig 4,7 dager) etter ankomst, men så raskt som mulig etter stabilisering av en hendelse med akutt koronarsyndrom, inkludert revaskulariseringsprosedyrer og når parenteral antikoaguleringsbehandling normalt ble seponert. Både regimer med 2,5 mg rivaroksaban to ganger daglig og 5 mg rivaroksaban to ganger daglig reduserte insidensen av kardiovaskulære hendelser ytterligere i forhold til standard platehemmende behandling. 2,5 mg to ganger daglig reduserte mortalitet og det er bevis for at den laveste dosen ga lavere blødningsrisiko. Derfor er 2,5 mg rivaroksaban to ganger daglig administrert sammen med acetylsalisylsyre (ASA) alene eller med ASA samt klopidogrel eller tiklopidin anbefalt for å forebygge aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter etter en hendelse med akutt koronarsyndrom med forhøyde biomarkører for hjertet.

I forhold til placebo reduserer rivaroksaban signifikant det primære sammensatte endepunktet for kardiovaskulær død, myokardinfarkt eller slag. Nytt ble vist ved en reduksjon i kardiovaskulær død og myokardinfarkt, som oppsto tidlig med en konstant behandlingseffekt gjennom hele behandlingsperioden (se tabell 4 og figur 1). Også det første sekundære endepunktet (alle dødsårsaker, myokardinfarkt eller slag) ble signifikant redusert. En retrospektiv tilleggsanalyse viste en signifikant nominell reduksjon av insidensraten for stenttrombose sammenlignet med placebo (se tabell 4). Insidensraten for det primære endepunktet for sikkerhet (større ikke-koronarbypasskirurgi (CABG)-relaterte blødningstilfeller, klassifisert etter TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)-kriteriene) var høyere hos pasienter behandlet med rivaroksaban enn hos pasienter som fikk placebo (se tabell 6). Insidensraten av blødningsepisoder med dødelig utfall, hypotensjon som krever behandling med intravenøse inotropiske legemidler og kirurgiske inngrep ved pågående blødning, var imidlertid balansert for rivaroksaban og placebo.

I tabell 5 presenteres effektresultatene hos pasienter som gjennomgikk perkutan koronarintervensjon (PCI). Resultatene for sikkerhet hos denne undergruppen pasienter som gjennomgikk PCI var i overensstemmelse med samlet sikkerhet.

Pasienter med forhøyede biomarkører (troponin eller CK-MB) og uten tidligere slag/TIA utgjorde 80 % av studiepopulasjonen. Resultatene i denne pasientpopulasjonen var også i overensstemmelse med samlet effekt og sikkerhet.

Tabell 4: Effekresultater fra fase III ATLAS ACS 2 TIMI 51

Studiepopulasjon	Pasienter med nylig akutt koronarsyndrom ^{a)}
------------------	--

Behandlingsdose	Rivaroksan 2,5 mg, to ganger daglig, N = 5114 n (%) Hazardratio (HR) (95 % KI) p-verdi ^{b)}	Placebo N = 5113 n (%)
Kardiovaskulær død, myokardinfarkt eller slag	313 (6,1 %) 0,84 (0,72, 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Alle dødsårsaker, myokardinfarkt eller slag	320 (6,3 %) 0,83 (0,72, 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Kardiovaskulær død,	94 (1,8 %) 0,66 (0,51, 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Alle dødsårsaker	103 (2,0 %) 0,68 (0,53, 0,87) p = 0,002**	153 (3,0 %)
Myokardinfarkt	205 (4,0 %) 0,90 (0,75, 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Slag	46 (0,9 %) 1,13 (0,74, 1,73) p = 0,562	41 (0,8 %)
Stenttrombose	61 (1,2 %) 0,70 (0,51, 0,97) p = 0,033**	87 (1,7 %)

a) modifisert "intention to treat"-analysesett (totalt "intention to treat"-analysesett for stenttrombose)

b) vs. placebo; Log-Rank p-verdi

* statistisk overlegen

** nominelt signifikant

Tabell 5: Effekteresultater fra fase III ATLAS ACS 2 TIMI 51 hos pasienter som fikk PCI

Studiepopulasjon	Pasienter med nylig akutt koronarsyndrom som fikk PCI ^{a)}	
Behandlingsdose	Rivaroksan 2,5 mg, to ganger daglig, N = 3114 n (%) HR (95 % KI) p-verdi ^{b)}	Placebo N = 3096 n (%)
Kardiovaskulær død, myokardinfarkt eller slag	153 (4,9 %) 0,94 (0,75, 1,17) p = 0,572	165 (5,3 %)
Kardiovaskulær død	24 (0,8 %) 0,54 (0,33, 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Alle dødsårsaker	31 (1,0 %) 0,64 (0,41, 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)
Myokardinfarkt	115 (3,7 %) 1,03 (0,79, 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)

Studiepopulasjon	Pasienter med nylig akutt koronarsyndrom som fikk PCI ^{a)}	
Behandlingsdose	Rivaroksaban 2,5 mg, to ganger daglig, N = 3114 n (%) HR (95 % KI) p-verdi ^{b)}	Placebo N = 3096 n (%)
Slag	27 (0,9 %) 1,30 (0,74, 2,31) p = 0,360	21 (0,7 %)
Stenttrombose	47 (1,5 %) 0,66 (0,46, 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

a) modifisert "intention to treat"-analysesett (totalt "intention to treat"-analysesett for stenttrombose)

b) vs. placebo; Log-Rank p-verdi

** nominelt signifikant

Tabell 6: Sikkerhetsresultater fra fase III ATLAS ACS 2 TIMI 51

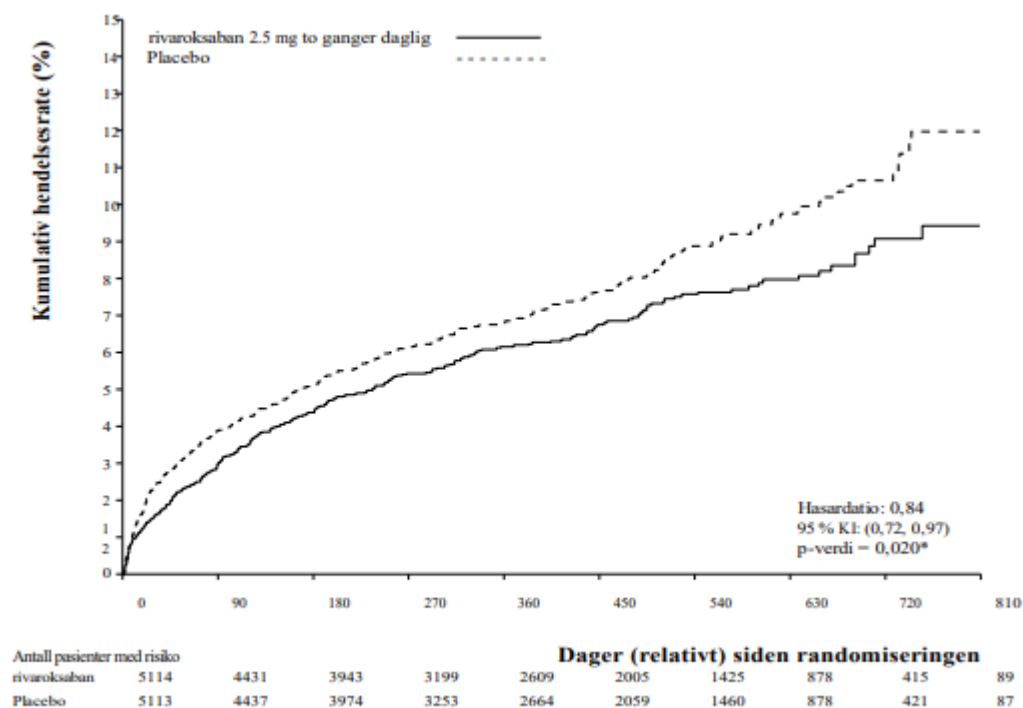
Studiepopulasjon	Pasienter med nylig akutt koronarsyndrom ^{a)}	
Behandlingsdose	Rivaroksaban 2,5 mg, to ganger daglig, N = 5115 n (%) HR (95 % KI) p-verdi ^{b)}	Placebo N = 5125 n (%)
Større ikke-CABG-relatert blødningstilfelle, klassifisert etter TIMI-kriteriene.	65 (1,3 %) 3,46 (2,08, 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4 %)
Blødningsepisoder med dødelig utfall	6 (0,1 %) 0,67 (0,24, 1,89) p = 0,450	9 (0,2 %)
Symptomatisk intrakraniell blødning	14 (0,3 %) 2,83 (1,02, 7,86) p = 0,037	5 (0,1 %)
Hypotensjon som krever behandling med intravenøse inotropiske legemidler	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Kirurgiske inngrep for pågående blødninger	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Transfusjon av 4 eller flere enheter blod i løpet av en 48 timers periode	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

a) sikkerhetspopulasjon, som får behandling

b) vs. placebo; Log-Rank p-verdi

* statistisk signifikant

Figur 1: Tid til første primære effektendepunkt oppstår (kardiovaskulær død, myokardinfarkt eller slag)



Koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom

I fase III COMPASS-studien (27 395, 78,0 % menn, 22,0 % kvinner) ble det vist effekt og sikkerhet av rivaroxaban ved forebygging av det sammensatte endepunktet kardiovaskulær død, myokardinfarkt, slag hos pasienter med koronar arteriesykdom eller symptomatisk perifer arteriesykdom med høy risiko for iskemiske hendelser. Pasienter ble fulgt i en periode på median 23 måneder og maksimalt 3,9 år.

Personer uten kontinuerlig behov for behandling med en protonpumpehemmer ble randomisert til pantoprazol eller placebo. Alle pasientene ble så randomisert 1:1:1 til rivaroxaban 2,5 mg to ganger daglig/ASA 100 mg én gang daglig, til rivaroxaban 5 mg to ganger daglig eller til ASA 100 mg én gang daglig alene, og til korresponderende placebogrupeer.

Hos pasientene med koronar arteriesykdom var to eller flere koronararterier involvert og/eller de hadde tidligere hatt myokardinfarkt. Pasientene < 65 år hadde aterosklerose i minst to karsenger eller minst to kardiovaskulære risikofaktorer i tillegg.

Pasientene med perifer arteriesykdom hadde tidligere gjennomgått intervensjoner som f.eks. bypass-kirurgi eller perkutan transluminal angioplastikk eller ekstremitet- eller fotamputasjon pga. arteriell karsykdom eller claudicatio intermittens med ankel-arm-indeks < 0,90 og/eller signifikant perifer arteriellenose eller tidligere carotis revaskularisering eller asymptomatisk carotisstenose $\geq 50\%$.

Eksklusjonskriteriene var: Behov for dobbel platehemmende behandling eller annen ikke-ASA platehemmende behandling eller oral antikoagulasjonsbehandling og pasienter med høy blødningsrisiko, eller hjertesvikt med ejeksjonsfraksjon < 30 % eller New York Heart Association klasse III eller IV, eller iskemisk, ikke-lakunært slag i løpet av den siste måneden eller tidligere hemoragisk eller lakunært slag.

Rivaroxaban 2,5 mg to ganger daglig i kombinasjon med ASA 100 mg én gang daglig hadde bedre effekt enn ASA 100 mg mht. reduksjon av det primære sammensatte endepunktet kardiovaskulær død, myokardinfarkt, slag (se tabell 7 og figur 2).

Det var en signifikant økning i det primære endepunktet for sikkerhet (alvorlige blødninger iht. modifiserte ISTH-kriterier) hos pasienter behandlet med rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig i kombinasjon med ASA 100 mg én gang daglig sammenlignet med pasienter som fikk ASA 100 mg (se tabell 8).

For det primære endepunktet for effekt var observert nytte av rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig pluss ASA 100 mg én gang daglig HR = 0,89 (95 % KI: 0,7–1,1) hos pasienter ≥ 75 år (insidens: 6,3 % vs. 7,0 %) og HR = 0,70 (95 % KI: 0,6–0,8) hos pasienter < 75 år (3,6 % vs. 5,0 %), sammenlignet med ASA 100 mg éngang daglig. For alvorlig blødning iht. modifiserte ISTH-kriterier var observert risikoøkning HR 2,12 (95 % KI: 1,5–3,0) hos pasienter ≥ 75 år (5,2 % vs. 2,5 %) og HR = 1,53 (95 % KI: 1,2–1,9) hos pasienter < 75 år (2,6 % vs. 1,7 %).

Bruk av 40 mg pantoprazol én gang daglig i tillegg til antitrombotisk studielegemiddel til pasienter som ikke hadde behov for en protonpumpehemmer, viste ingen effekt på forebygging av øvre gastrointestinale hendelser (dvs. sammensatt av øvre gastrointestinale blødninger, øvre gastrointestinale sår eller øvre gastrointestinal obstruksjon eller perforasjon). Insidensen av øvre gastrointestinale hendelser var 0,39/100 pasientår i gruppen som fikk 40 mg pantoprazol én gang daglig og 0,44/100 pasientår i placebogruppen.

Tabell 7: Effekteresultater fra fase III COMPASS

Studie- populasjon	Pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom ^{a)}					
Behandlings- dose	Rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig i kombinasjon med ASA 100 mg én gang daglig N = 9152		ASA 100 mg én gang daglig N = 9126			
	Pasienter med hendelser	KM %	Pasienter med hendelser	KM %	HR (95 % KI)	p-verdi ^{b)}
Slag, myokardinfarkt eller kardiovaskulær død	379 (4,1 %)	5,20 %	496 (5,4 %)	7,17 %	0,76 (0,66;0,86)	p = 0,00004*
- Slag	83 (0,9 %)	1,17 %	142 (1,6 %)	2,23 %	0,58 (0,44;0,76)	p = 0,00006
- Myokard- infarkt	178 (1,9 %)	2,46 %	205 (2,2 %)	2,94 %	0,86 (0,70;1,05)	p = 0,14458
- Kardio- vaskulær død	160 (1,7 %)	2,19 %	203 (2,2 %)	2,88 %	0,78 (0,64;0,96)	p = 0,02053
Alle dødsårsaker	313 (3,4 %)	4,50 %	378 (4,1 %)	5,57 %	0,82 (0,71;0,96)	
Akutt iskemi i ekstremiteter	22 (0,2 %)	0,27 %	40 (0,4 %)	0,60 %	0,55 (0,32;0,92)	

a) "intention to treat"-analysesett, primæranalyser

b) vs. ASA 100 mg; Log-Rank p-verdi

* Statistisk bedre effekt mht. reduksjon i det primære effektendepunktet.

KI: konfidensintervall; KM %: Kaplan-Meier-estimer for kumulativ insidensrisiko beregnet ved 900 dager

Tabell 8: Sikkerhetsresultater fra fase III COMPASS

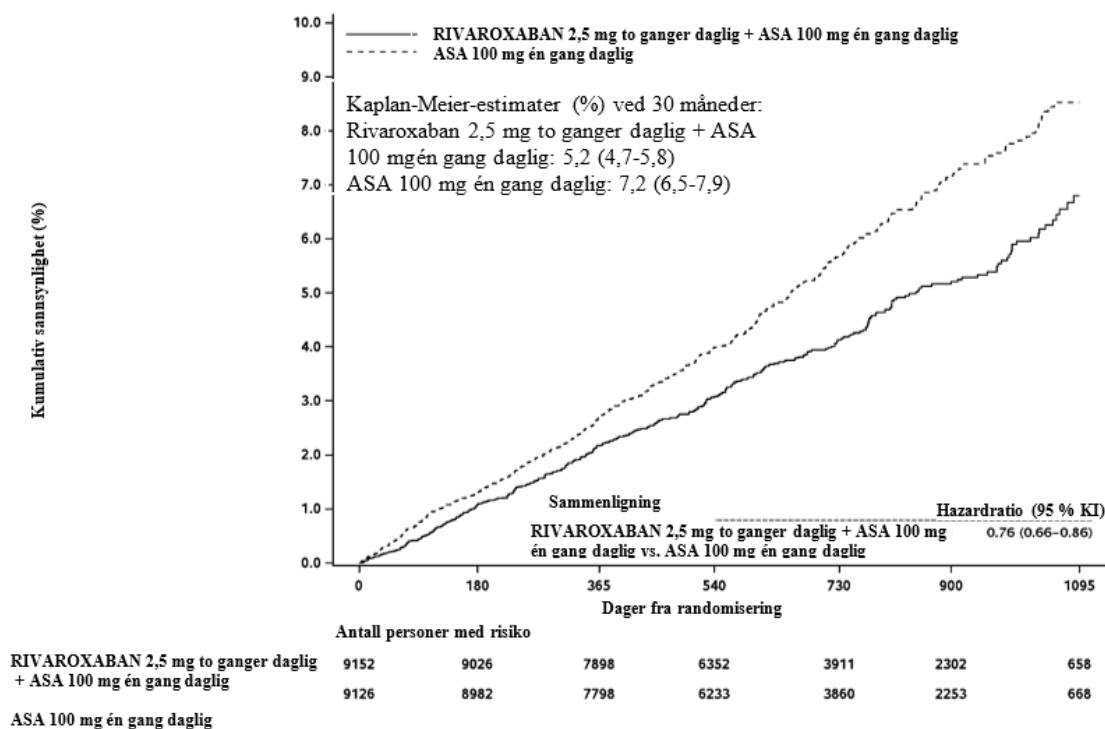
Studiepopulasjon	Pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom ^{a)}		
Behandlingsdose	Rivaroksaban 2,5 mg 2 ganger daglig i kombinasjon med ASA 100 mg én gang daglig, N = 9152 n (kumulativ risiko %)	ASA 100 mg én gang daglig N = 9126 n (kumulativ risiko %)	Hazardratio (95 % KI) p-verdi ^{b)}
Alvorlig blødning iht. modifiserte ISTH-kriterier	288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	1,70 (1,40;2,05) p < 0,00001
- Blødningsepisoder med dødelig utfall	15 (0,2 %)	10 (0,2 %)	1,49 (0,67;3,33) p = 0,32164
- Symptomatisk blødning i kritiske organer (uten dødeligutfall)	63 (0,9 %)	49 (0,7 %)	1,28 (0,88;1,86) p = 0,19679
- Blødning på operasjonsstedetsom krever ny kirurgi (uten dødelig utfall, ikke i kritiske organer)	10 (0,1 %)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49;3,14) p = 0,65119
- Blødning som fører til sykehusinnleggelse (uten dødelig utfall, ikke i kritiske organer, krever ikke nykirurgi)	208 (2,9 %)	109 (1,6 %)	1,91 (1,51;2,41) p < 0,00001
- Med overnatting	172 (2,3 %)	90 (1,3 %)	1,91 (1,48;2,46) p < 0,00001
- Uten overnatting	36 (0,5 %)	21 (0,3 %)	1,70 (0,99;2,92) p = 0,04983
Alvorlig gastrointestinal blødning	140 (2,0 %)	65 (1,1 %)	2,15 (1,60;2,89) p < 0,00001
Alvorlig intrakraniell blødning	28 (0,4 %)	24 (0,3 %)	1,16 (0,67;2,00) p = 0,59858

a) "intention-to-treat"-analysesett, primæranalyser

b) vs. ASA 100 mg; Log-Rank p-verdi

KI: konfidensintervall; Kumulativ risiko: kumulativ insidensrisiko (Kaplan-Meier-estimer) ved 30 måneder; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis

Figur 2: Tid til første forekomst av primært endepunkt for effekt (slag, myokardinfarkt, kardiovaskulær død) i COMPASS



KI: konfidensintervall

Pasienter med nylig revaskulariseringsprosedyre i underekstremitet på grunn av symptomatisk periferarteriesykdom

I den pivotale fase III dobbeltblinde VOYAGER PAD-studien ble 6564 pasienter med nylig vellykket revaskulariseringsprosedyre i underekstremitet (kirurgisk eller endovaskulær, inkludert hybridprosedyrer) på grunn av symptomatisk perifer arteriesykdom, randomisert til én av to antitrombotiske behandlingsgrupper: rivaroxaban 2,5 mg to ganger daglig i kombinasjon med ASA 100 mg én gang daglig, eller til ASA 100 mg én gang daglig, i et 1:1-forhold. Pasienter kunne i tillegg få standarddose med klopido­grel én gang daglig i inntil 6 måneder. Målet med studien var å demonstrere effekt og sikkerhet av rivaroxaban pluss ASA til forebygging av myokardinfarkt, iskemiske slag, kardiovaskulær død, akutt iskemi i ekstremitet eller større amputasjon av vaskulær etiologi hos pasienter etter nylige vellykkede prosedyrer for revaskularisering av underekstremiteter på grunn av symptomatisk perifer arteriesykdom. Pasienter i alderen ≥ 50 år med dokumentert moderat til alvorlig symptomatisk aterosklerotisk perifer arteriesykdom i underekstremiteter, med alle følgende punkter påvist: klinisk (dvs. funksjonsbegrensninger), anatomisk (dvs. bildebehandling av perifer arteriesykdom distalt til ekstern bekkenarterie) og hemodynamisk (ankel-armindeks) [AAI] $\leq 0,80$ eller tå-armindeks [TAI] $\leq 0,60$ for pasienter uten tidligere revaskularisering av ekstremiteter, eller AAI $\leq 0,85$ eller TAI $\leq 0,65$ for pasienter med tidligere historie med revaskularisering av ekstremiteter) ble inkludert. Pasienter med behov for dobbel platehemmende behandling i > 6 måneder, eller annen platehemmende behandling enn ASA og klopido­grel, eller oral antikoagulantbehandling, samt pasienter med en historie med intrakraniell blødning, hjerneslag eller TIA, eller pasienter med eGFR < 15 ml/min ble ekskludert.

Gjennomsnittlig oppfølgingsvarighet var 24 måneder og maksimal oppfølging var 4,1 år.

Gjennomsnittsalderen for de registrerte pasientene var 67 år og 17 % av pasientpopulasjonen var > 75 år.

Median tid fra indeksrevaskulariseringsprosedyre til studiestart var 5 dager i den totale befolkningen (6 dager etter kirurgi og 4 dager etter endovaskulær revaskularisering inkludert hybridprosedyrer). Totalt sett fikk 53,0 % av pasientene kortvarig grunnleggende behandling med klopido­grel med en median varighet på 31 dager. I henhold til studieprotokoll kunne studiebehandling påbegynnes så snart som mulig, men senest 10 dager etter en vellykket kvalifiserende revaskulariseringsprosedyre og når hemostase var sikret.

Rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig i kombinasjon med ASA 100 mg én gang daglig hadde bedre effekt i reduksjonen av det primære sammensatte endepunktet for myokardinfarkt, iskemiske slag, kardiovaskulær død, akutt iskemi i ekstremiteter og større amputasjon av vaskulær etiologi sammenlignet med ASA alene (se tabell 9). Det primære sikkerhetsresultatet av større blødningstilfeller, klassifisert etter TIMI-kriteriene ble økt hos pasienter behandlet med rivaroksaban og ASA, uten økning i dødelig eller intrakraniell blødning (se tabell 10). De sekundære endepunktene for effekt ble testet i en forhåndsspesifisert, hierarkisk rekkefølge (se tabell 9).

Tabell 9: Effekresultater fra fase III VOYAGER PAD

Studiepopulasjon	Pasienter med nylig revaskulariseringsprosedyre i underekstremitet på grunn av symptomatisk perifer arteriesykdom ^{a)}		
Behandlingsdose	Rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig i kombinasjon med ASA 100 mg én gang daglig N=3286 n (kumulativ risiko %) ^{c)}	ASA 100 mg én gang daglig N=3278 n (kumulativ risiko %) ^{c)}	Hazardratio (95 % KI) ^{d)}
Primært endepunkt for effekt^{b)}	508 (15,5 %)	584 (17,8 %)	0,85 (0,76; 0,96) p = 0,0043 ^{e)*}
- Myokardinfarkt	131 (4,0 %)	148 (4,5 %)	0,88 (0,70;1,12)
- Iskemisk slag	71 (2,2 %)	82 (2,5 %)	0,87 (0,63;1,19)
- Kardiovaskulær død	199 (6,1 %)	174 (5,3 %)	1,14 (0,93;1,40)
- Akutt iskemi i ekstremitet ^{f)}	155 (4,7 %)	227 (6,9 %)	0,67 (0,55;0,82)
- Større amputasjon av vaskulær etiologi	103 (3,1 %)	115 (3,5 %)	0,89 (0,68;1,16)
Sekundært endepunkt for effekt			
Uplanlagt revaskularisering av indeks-ekstremitet for tilbakevendende iskemi i ekstremitet	584 (17,8 %)	655 (20,0 %)	0,88 (0,79;0,99)p = 0,0140 ^{e)*}
Sykehusinnleggelse av koronar eller perifer årsak (enhver underekstremitet) av trombotisk art	262 (8,0 %)	356 (10,9 %)	0,72 (0,62;0,85)p < 0,0001 ^{e)*}
Alle dødsårsaker	321 (9,8 %)	297 (9,1 %)	1,08 (0,92;1,27)
VTE	25 (0,8 %)	41 (1,3 %)	0,61 (0,37;1,00)

- a) "intention-to-treat"-analysesett, primæranalyser; evaluert av en uavhengig klinisk evalueringskomité
- b) sammensatt av myokardinfarkt, iskemisk slag, kardiovaskulær død (kardiovaskulær død og ukjent dødsårsak), akutt iskemi i ekstremitet og større amputasjon av vaskulær etiologi
- c) kun den første forekomsten av utfallshendelsen under analyse innenfor datarammen for et emne blir vurdert
- d) HR (95 % KI) er basert på Cox proporsjonal hasardmodell stratifisert etter prosedyretype og bruk av klopido­grel med behandling som eneste kovariat.
- e) Ensidig p-verdi er basert på log-rank-test stratifisert etter fremgangsmåte og bruk av klopido­grel med behandling som faktor.

- f) akutt iskemi i ekstremitet er definert som plutselig signifikant forverring av perfusjon i ekstremitet, enten med nytt pulsunderskudd eller som krever terapeutisk intervensjon (dvs. trombolyse eller trombektomi, eller presserende revaskularisering), og som fører til sykehusinnleggelse

* Reduksjonen i effektutfallet var statistisk overlegent.

KI: konfidensintervall

Tabell 10: Sikkerhetsresultater fra fase III VOYAGER PAD

Studiepopulasjon	Pasienter med nylig revaskulariseringsprosedyre i underekstremitet på grunn av symptomatisk perifer arteriesykdom ^{a)}		
Behandlingsdose	Rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig i kombinasjon med ASA 100 mg én gang daglig N=3256 n (kumulativ risiko %) ^{b)}	ASA 100 mg én gang daglig N=3248 n (kumulativ risiko %) ^{b)}	Hazardratio (95 % KI) ^{c)} p-verdi ^{d)}
Større blødningstilfelle, klassifisert etter TIMI-kriteriene (CABG / ikke-CABG)	62 (1,9 %)	44 (1,4 %)	1,43 (0,97;2,10) p = 0,0695
- Blødning med dødelig utfall	6 (0,2 %)	6 (0,2 %)	1,02 (0,33;3,15)
- Intrakraniell blødning	13 (0,4 %)	17 (0,5 %)	0,78 (0,38;1,61)
- Synlig blødning forbundet med fall i Hb $\geq$ 5 g/dl / Hct $\geq$ 15 %	46 (1,4 %)	24 (0,7 %)	1,94 (1,18;3,17)
Alvorlig blødning iht. ISTH-kriterier	140 (4,3%)	100 (3,1 %)	1,42 (1,10;1,84) p = 0.0068
- Blødning med dødelig utfall	6 (0,2 %)	8 (0,2 %)	0,76 (0,26;2,19)
- Ikke-dødelig, kritisk organblødning	29 (0,9 %)	26 (0,8 %)	1,14 (0,67;1,93)
ISTH-klinisk relevant ikke-alvorlig blødning	246 (7,6 %)	139 (4,3 %)	1,81 (1,47;2,23)

a) Sikkerhetsanalysesett (alle randomiserte forsøkspersoner med minst én dose studielegemiddel), ICAC: Uavhengig klinisk evalueringskomité

b) n = antall personer med episoder, N = antall personer med risiko, % = $100 * n / N$, n / 100 p-år = forholdet mellom antall personer med episoder/kumulativ risiko-tid

c) HR (95 % KI) er basert på Cox proporsjonal hasardmodell stratifisert etter prosedyretype og bruk av klopido-grel med behandling som eneste kovariat

d) Tosidig p-verdi er basert på log-rank-test stratifisert etter fremgangsmåte og bruk av klopido-grel med behandling som en faktor

Pasienter med koronar arteriesykdom og hjertesvikt

5022 pasienter med hjertesvikt og signifikant koronar arteriesykdom etter sykehusinnleggelse på grunn av dekompensert hjertesvikt ble inkludert i **COMMANDER HF**-studien. Pasientene ble tilfeldig fordelt til én av følgende to behandlingsgrupper: henholdsvis rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig (N=2507) eller tilsvarende placebo (N=2515). Total median varighet av studien var 504 dager.

Pasientene måtte ha hatt symptomatisk hjertesvikt i minst 3 måneder og venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) på $\leq$ 40 % innen ett år etter inkludering i studien. Ved baseline var median ejeksjonsfraksjon 34 % (IQR: 28 %-38 %) og 53 % av pasientene hadde NYHA klasse III eller IV.

Den primære effektanalysen (dvs. sammensatt av dødelighet uansett årsak, myokardinfarkt eller slag) viste ingen signifikant forskjell mellom gruppen som fikk rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig og placebogruppen med HR=0,94 (95 % KI 0,84 – 1,05), $p=0,270$. For dødelighet uansett årsak var det ingen forskjell mellom rivaroksaban og placebo med hensyn til antall hendelser (hendelsesrate per 100 pasientår; 11,41 vs. 11,63, HR: 0,98; 95 % KI: 0,87 til 1,10; $p=0,743$). Hendelsesratene for myokardinfarkt per 100 pasientår (rivaroksaban vs placebo) var 2,08 vs 2,52 (HR 0,83; 95 % KI: 0,63 til 1,08; $p=0,165$) og for slag var hendelsesratene per 100 pasientår 1,08 vs 1,62 (HR: 0,66; 95 % KI: 0,47 til 0,95; $p=0,023$). Det viktigste resultatet med hensyn til sikkerhet (dvs. sammensatt av fatal blødning eller blødning inn i et kritisk kroppshulrom med potensial for varig funksjonsnedsettelse), forekom hos 18 (0,7 %) pasienter i behandlingsgruppen med rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig og hos 23 (0,9 %) pasienter i placebogruppen, henholdsvis (HR=0,80; 95 % KI 0,43 – 1,49; $p=0,484$). Det var en statistisk signifikant økning i henhold til ISTH for større blødninger i rivaroksabangruppen sammenlignet med placebo (hendelsesrate per 100 pasientår: 2,04 vs 1,21, HR 1,68; 95 % KI: 1,18 til 2,39; $p=0,003$).

Hos pasienter med mild og moderat hjertesvikt, var behandlingseffektene for denne undergruppen i COMPASS-studien tilsvarende behandlingseffektene for hele studiepopulasjonen (se avsnittet «Koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom»).

Pasienter med høy risiko for trippel-positiv antifosfolipidsyndrom

I en forskerfinansiert, randomisert, åpen, multisenterstudie med blindet endepunktsvurdering, ble rivaroksaban sammenlignet med warfarin hos pasienter med tidligere trombose, diagnostisert med antifosfolipidsyndrom og med høy risiko for tromboemboliske hendelser (positive for alle 3 antifosfolipidtester: lupus antikoagulant, antikardiolipin antistoffer, og anti-beta 2-glykoprotein I antistoffer). Studien ble avsluttet tidlig etter registrering av 120 pasienter, som følge av overflødige hendelser hos pasientene i rivaroksaban-armen. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 569 dager. 59 pasienter var randomisert til 20 mg rivaroksaban (15 mg hos pasienter med kreatinin clearance (CrCl) < 50 ml/min) og 61 pasienter til warfarin (INR 2,0-3,0). Tromboemboliske hendelser forekom hos 12% av pasientene randomisert til rivaroksaban (4 iskemiske slag og 3 hjerteinfarkt). Ingen hendelser var rapportert hos pasienter randomisert til warfarin. Alvorlige blødninger oppstod hos 4 pasienter (7 %) i rivaroksabangruppen og hos 2 pasienter (3%) i warfaringruppen.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Rivaroxaban Sandoz i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved forebygging av tromboemboliske hendelser (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Rivaroksaban absorberes raskt med maksimumskonsentrasjoner (C_{max}) 2-4 timer etter tablettinntak.

Oral absorpsjon av rivaroksaban er nesten fullstendig og oral biotilgjengelighet er høy (80-100 %) for tablett-dosen på 2,5 mg og 10 mg, uavhengig av om dosen tas på fastende eller ikke-fastende mage.

Matinntak påvirker ikke AUC eller C_{max} ved dosen 2,5 mg og 10 mg rivaroksaban. Rivaroksaban tabletter på 2,5 mg og 10 mg kan tas med eller uten mat.

Rivaroksabans farmakokinetikk er nærmest lineær opp til ca. 15 mg én gang daglig. Ved høyere doser rivaroksaban vises en oppløsningsbegrenset absorpsjon med nedsatt biotilgjengelighet og redusert absorpsjonshastighet ved økt dose. Dette er mer tydelig ved faste enn etter matinntak. Variasjonen i rivaroksabans farmakokinetikk er moderat med interindividuell variasjon (CV %) i området 30-40 %.

Absorpsjon av rivaroksaban er avhengig av hvor i gastrointestinaltrakten det frigjøres. Sammenlignet med tabletter sees en reduksjon i AUC og C_{max} på henholdsvis 29 % og 56 % når rivaroksaban granulat frigjøres i proksimal tynntarm. Eksponeringen er ytterligere redusert når rivaroksaban frigjøres i distal tynntarm eller i oppadstigende tykktarm. Administrering av rivaroksaban utenfor magesekken bør derfor unngås da dette kan føre til redusert absorpsjon og tilsvarende redusert eksponering for rivaroksaban.

Biotilgjengelighet (AUC og C_{max}) for 20 mg rivaroksaban administrert oralt som en hel tablett er tilsvarende som for en knust tablett blandet i eplepuré, eller løst opp i vann og administrert via magesonde etterfulgt av et flytende måltid. Ut fra den forutsigbare, doseproposjonale farmakokinetiske profilen for rivaroksaban gjelder sannsynligvis resultatene for biotilgjengelighet i denne studien også for lavere rivaroksabandoser.

Distribusjon

Bindingen til plasmaproteiner hos menneske er høy, ca. 92-95 %, der det meste er bundet til serumalbumin. Distribusjonsvolumet er moderat, V_{ss} er ca. 50 liter.

Biotransformasjon og eliminasjon

Ca. 2/3 av rivaroksabandosen gjennomgår metabolsk nedbrytning, der halvparten utskilles renalt og den andre halvparten utskilles via fæces. Den siste 1/3 av administrert dose gjennomgår direkte renal utskillelse i form av uforandret virkestoff i urinen, hovedsakelig via aktiv renal sekresjon.

Rivaroksaban metaboliseres via CYP3A4, CYP2J2 og CYP-uavhengige mekanismer. Oksidativ nedbrytning av morfolinondelen og hydrolyse av amidbindingene er de viktigste biotransformasjonsstedene. Basert på *in vitro*-undersøkelser er rivaroksaban et substrat for transportproteinene P-gp (P-glykoprotein) og Bcrp (brystkrefresistensprotein).

Uforandret rivaroksaban er den viktigste komponenten i humant plasma, uten hovedmetabolitter eller aktive sirkulerende metabolitter til stede. Med en systemisk clearance på ca. 10 liter/time kan rivaroksaban klassifiseres som en forbindelse med lav clearance. Etter intravenøs tilførsel av en 1 mg dose er eliminasjonshalveringstiden ca. 4,5 timer. Etter oral tilførsel blir eliminasjonen begrenset av absorpsjonshastigheten. Eliminasjon av rivaroksaban fra plasma skjer med en terminal halveringstid på 5-9 timer hos unge personer og med en terminal halveringstid på 11-13 timer hos eldre.

Spesielle populasjoner

Kjønn

Det var ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikk og farmakodynamikk mellom mannlige og kvinnelige pasienter.

Eldre

Eldre pasienter hadde høyere plasmakonsentrasjon enn yngre, med gjennomsnittlige AUC-verdier som var ca. 1,5 ganger høyere, hovedsakelig på grunn av redusert (tilsynelatende) total og renal clearance. Ingen dosejustering er nødvendig.

Forskjellige vekt kategorier

Svært høy eller svært lav kroppsvekt (< 50 kg eller > 120 kg) påvirket bare i liten grad plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban (under 25 %). Ingen dosejustering er nødvendig.

Interetniske forskjeller

Det er ikke sett klinisk relevante interetniske forskjeller mellom hvite, afroamerikanere, latinamerikanske, japanske eller kinesiske pasienter når det gjelder rivaroksabans farmakokinetikk og farmakodynamikk.

Nedsatt leverfunksjon

Hos cirrhotiske pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (klassifisert som Child Pugh A) var det kun mindre endringer i rivaroksabans farmakokinetikk (gjennomsnittlig økning i rivaroksabans AUC på 1,2 ganger). Dette var nesten sammenlignbart med den friske kontrollgruppen. Hos cirrhotiske pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (klassifisert som Child Pugh B), var det en signifikant økning i rivaroksabans gjennomsnittlige AUC på 2,3 ganger sammenlignet med friske frivillige. AUC for ubundet rivaroksaban var økt 2,6 ganger. Disse pasientene hadde også redusert renal utskillelse av rivaroksaban, tilsvarende som hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon.

Det foreligger ingen data fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Hemmingen av faktor Xa-aktivitet var økt med en faktor på 2,6 hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske frivillige. Forlengelse av PT var økt på lignende måte med en faktor

på 2,1. Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon var mer følsomme for rivaroksaban, noe som resulterte i en brattere kurve i forholdet PK/PD mellom konsentrasjon og PT.

Rivaroksaban er kontraindisert hos pasienter med leversykdom med mulig koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkludert cirrhotiske pasienter med Child Pugh B og C (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

Det var en økning i rivaroksabannivået som korrelerte med den nedsatte nyrefunksjonen målt ved kreatininclearance. Hos personer med lett (kreatininclearance 50-80 ml/minutt), moderat (kreatininclearance 30-49 ml/minutt) og alvorlig (kreatininclearance 15-29 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon var plasmakonsentrasjonene av rivaroksaban (AUC) økt henholdsvis 1,4, 1,5 og 1,6 ganger. Tilsvarende økninger i farmakodynamiske effekter var mer uttalte. Hos personer med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon var den generelle hemmingen av faktor Xa-aktivitet økt med en faktor på henholdsvis 1,5, 1,9 og 2,0 sammenlignet med friske frivillige. Forlengelsen av PT var tilsvarende økt med en faktor på henholdsvis 1,3, 2,2 og 2,4. Det foreligger ingen data fra pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt. På grunn av den høye plasmaproteinbindingen er rivaroksaban antagelig ikke dialyserbart. Bruk hos pasienter med kreatininclearance < 15 ml/minutt anbefales ikke. Rivaroksaban skal brukes med forsiktighet hos pasienter med kreatininclearance 15-29 ml/minutt (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske data hos pasienter

Hos pasienter med akutt koronarsyndrom, som fikk 2,5 mg rivaroksaban to ganger daglig til forebygging av aterotrombotiske hendelser, var den geometriske gjennomsnittskonsentrasjonen (90 % prediksjonsintervall) ved 2-4 timer og ved ca. 12 timer etter dosering (som tilsvarer cirka maksimum- og minimumskonsentrasjoner i doseringsintervallet) henholdsvis 47 (13-123) og 9,2 (4,4-18) mikrogram/liter.

Forholdet farmakokinetikk/farmakodynamikk

Det farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) forholdet mellom rivaroksabans plasmakonsentrasjon og ulike farmakodynamiske endepunkter (faktor Xa-hemming, PT, aPTT, HepTest) har vært undersøkt etter administrering av ulike doser (5-30 mg to ganger daglig). Forholdet mellom rivaroksabankonsentrasjonen og faktor Xa-aktiviteten ble best beskrevet ved en $E_{\max}$ -modell. For PT beskrev vanligvis den lineære modellen dataene bedre. Avhengig av hvilke PT-reagenser som ble benyttet, varierte hellingsgraden betydelig. Når Neoplastin PT ble brukt var baseline for PT ca. 13 sekunder og hellingsgraden var rundt 3-4 sekunder/(100 mikrogram/liter). Resultatet av PK/PD analysen i fase II og III var sammenfallende med data fra friske frivillige.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt er ikke fastslått for indikasjonene akutt koronarsyndrom og koronararteriesykdom/perifer arteriesykdom for barn og ungdom opptil 18 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkeltdose, fototoksitet, gentoksitet, karsinogenitet og juvenil toksitet.

Effekter sett ved toksisitetstester ved gjentatt dosering skyldes i hovedsak overdreven farmakodynamisk aktivitet av rivaroksaban. Hos rotte ble det sett økte IgG og IgA plasmanivåer ved klinisk relevante eksponeringsnivåer.

Det ble ikke sett effekter på fertilitet hos hann- eller hunnrotter. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter relatert til rivaroksabans farmakologiske virkningsmekanisme (det vil si blødningskomplikasjoner). Embryo-føtal toksitet (post-implantasjonstap, retardert/progressiv bendannelse, multiple svakt fargede leverflekker) og en økt forekomst av vanlige misdannelser så vel som placentale forandringer er sett ved klinisk relevante plasmakonsentrasjoner. I de pre- og postnatale studiene hos rotte ble det sett redusert overlevelse for avkom ved doser som var toksiske for mordyret.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

Natriumlaurylsulfat (E487)

Hypromellose (2910) (E464)

Krysskarmellosenatrium (E468)

Magnesiumstearat (E470b)

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)

Silika, kolloidal vannfri (E551)

Filmdrasjering:

Hypromellose (2910) (E464)

Makrogol 3350 (E1521)

Titandioksid (E171)

Tartrazin aluminiumslakk (E102)

Indigokarmin aluminiumslakk (E132)

Paraoransje aluminiumslakk (E110)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gjennomsiktig eller ugjennomsiktig PVC/PVDC-aluminium blister.

Pakningsstørrelser på 5, 10, 14, 20, 28, 30, 42, 56, 60, 98, 100, 168 og 196 filmdrasjerte tabletter.

Gjennomsiktig eller ugjennomsiktig PVC/PVDC-aluminium perforert endoseblister.

Pakningsstørrelser 5x1, 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 42x1, 56x1, 98x1, 100x1 filmdrasjerte tabletter.

HDPE boks med PP barnesikker skrukork som inneholder tørkemiddel (silikagel).

Pakningsstørrelse på 100, 105, 112 og 200 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Knuste tabletter

Rivaroksabantabletter kan knuses og suspenderes i 50 ml vann og administreres via nasogastrisk sonde eller magesonde etter å ha bekreftet gastrisk plassering av sonden. Etterpå bør sonden skylles med vann. Siden absorpsjon av rivaroksaban er avhengig av hvor virkestoffet frigjøres, skal administrering av rivaroksaban

distalt for magen unngås, da dette kan føre til redusert absorpsjon og dermed redusert eksponering for virkestoffet. Enteral matning er ikke nødvendig umiddelbart etter administrering av tablettene på 2,5 mg.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

19-13093

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 07.12.2020

Dato for siste fornyelse: 01.09.2022

10. OPPDATERINGSDATO

21.03.2024