

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban STADA 10 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg rivaroksaban.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 49 mg laktose (som monohydrat), se pkt. 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Lyserosa, runde, bikonvekse filmdrasjerte tabletter med en diameter på omtrent 6 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi.

Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne. (For LE-pasienter som er hemodynamisk ustabile, se pkt. 4.4.)

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi

Anbefalt dose er 10 mg Rivaroxaban Stada oralt én gang daglig. Initialdosen skal gis 6 til 10 timer etter det kirurgiske inngrepet, forutsatt at hemostase er etablert.

Behandlingens varighet bestemmes av pasientens individuelle risiko for venøs tromboembolisme avhengig av type ortopedisk inngrep som er utført.

- For pasienter som gjennomgår større hofteleddskirurgi, bør behandlingen vare i 5 uker.
- For pasienter som gjennomgår større kneleddskirurgi, bør behandlingen vare i 2 uker.

Hvis pasienten glemmer en dose, skal Rivaroxaban Stada tas umiddelbart, og neste dag fortsetter man som før med én daglig dose.

Behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE

Anbefalt dose ved oppstart av behandling av akutt DVT eller LE er 15 mg to ganger daglig de første 3 ukene, deretter 20 mg én gang daglig ved videre behandling og forebygging av tilbakevendende DVT og LE.

Kort behandlingsvarighet (minst 3 måneder) bør vurderes hos pasienter med DVT eller LE som fremkalles av alvorlige forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig stor operasjon eller traume). Lengre behandlingsvarighet bør vurderes hos pasienter hvor DVT eller LE har utløsende faktorer men ikke

har sammenheng med alvorlige, forbigående risikofaktorer, DVT eller LE uten utløsende faktorer eller en historie med tilbakevendende DVT eller LE.

Når forlenget forebygging av tilbakevendende DVT og LE er indisert (etter fullføring av minst 6 måneders behandling for DVT eller LE), er anbefalt dose 10 mg én gang daglig. Hos pasienter hvor risikoen for tilbakevendende DVT eller LE er ansett som høy, f.eks. hos de med kompliserte komorbiditeter eller som har utviklet tilbakevendende DVT eller LE ved forlenget forebygging med Rivaroxaban Stada 10 mg én gang daglig, bør en dose på Rivaroxaban Stada 20 mg én gang daglig vurderes.

Behandlingsvarighet og valg av dose bør bestemmes individuelt etter nøye vurdering av behandlingens nytte veid mot risiko for blødninger (se pkt. 4.4).

	Tidsperiode	Doseringsplan	Total daglig dose
Behandling og forebygging av tilbakevendende DVT og LE	Dag 1–21	15 mg to ganger daglig	30 mg
	Fra og med dag 22	20 mg én gang daglig	20 mg
Forebygging av tilbakevendende DVT og LE	Etter fullføring av minst 6 måneders behandling for DVT eller LE	10 mg én gang daglig eller 20 mg én gang daglig	10 mg eller 20 mg

For å lette overgangen fra dosering med 15 mg til 20 mg etter dag 21, finnes det en 4-ukers startpakning med Rivaroxaban Stada til behandling av DVT/LE.

Dersom en dose glemmes i fasen med 15 mg to ganger daglig (dag 1–21) bør pasienten ta Rivaroxaban Stada umiddelbart for å sikre inntaket på 30 mg Rivaroxaban Stada per dag. I dette tilfellet kan to 15 mg tabletter tas samtidig. Neste dag bør pasienten fortsette som anbefalt med 15 mg to ganger daglig.

Dersom en dose glemmes i fasen med administrering én gang daglig bør pasienten ta Rivaroxaban Stada umiddelbart, og neste dag fortsette som anbefalt med én daglig dose. Dobbel dose skal ikke tas i løpet av én og samme dag som erstatning for en glemt dose.

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

Ved behandling av DVT, LE og forebyggende behandling av tilbakefall bør VKA-behandling avbrytes og behandling med Rivaroxaban Stada startes opp når INR er $\leq 2,5$.

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

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

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

Ved overgang fra Rivaroxaban Stada 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 Stada og VKA bør INR ikke testes før det har gått minst 24 timer siden forrige dose, men før neste dose med Rivaroxaban Stada. Så snart Rivaroxaban Stada 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 Stada

Hos pasienter som samtidig får en parenteral antikoagulant, seponeres den parenterale antikoagulant og Rivaroxaban Stada 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 Stada til parenterale antikoagulanter

Gi den første dosen med parenteral antikoagulant når neste dose med Rivaroxaban Stada 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 Stada 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).

- For forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi, er ingen dosejustering 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).
- For behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE, er ingen dosejustering av den anbefalte dosen nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50–80 ml/minutt) (se pkt. 5.2).
Hos pasienter med moderat (kreatininclearance 30–49 ml/minutt) eller alvorlig (kreatininclearance 15–29 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon: pasienter bør behandles med 15 mg to ganger daglig i de 3 første ukene. Deretter, når anbefalt dose er 20 mg én gang daglig, skal en dosereduksjon fra 20 mg én gang daglig til 15 mg én gang daglig vurderes dersom pasientens antatte blødningsrisiko er høyere enn risikoen for tilbakevendende DVT og LE. Anbefalingen om bruk av 15 mg er basert på farmakokinetisk modellering og er ikke undersøkt ved disse kliniske forholdene (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2).
Når den anbefalte dosen er 10 mg én gang daglig, er ingen dosejustering av den anbefalte dosen nødvendig.

Nedsatt leverfunksjon

Rivaroxaban Stada 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. 5.2).

Kroppsvekt

Ingen dosejustering (se pkt. 5.2).

Kjønn

Ingen dosejustering (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av rivaroksaban 10 mg tabletter hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Rivaroxaban Stada 10 mg tabletter anbefales derfor ikke til barn under 18 år.

Administrasjonsmåte

Rivaroxaban Stada 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 Stada-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 intraspinale 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).

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

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

Blødningsrisiko

Som for andre antikoagulantia, skal pasienter som bruker rivaroksaban observeres nøye for tegn på blødning.

Det er anbefalt å bruke det med forsiktighet ved tilstander med økt risiko for blødning. Administrering av rivaroksaban 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 sammenlignet med VKA-behandling. 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. Disse pasientene må overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på blødningskomplikasjoner og anemi etter at behandlingen er startet (se pkt. 4.8). Hos pasienter som får Rivaroxaban Stada for forebygging av VTE etter elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi, kan dette gjøres ved regelmessig klinisk undersøkelse av pasientene, nøye observasjon av operasjonssåret med ev. drenasje og regelmessig måling av hemoglobin.

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.

Rivaroksaban 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 Stada må brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30–49 ml/minutt) som samtidig får andre legemidler som gir økning i plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban (se pkt. 4.5).

Interaksjon med andre legemidler

Rivaroksaban anbefales ikke brukt 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).

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

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 rivaroksaban anbefales derfor ikke til disse pasientene.

Pasienter med antifosfolipid syndrom

Direktevirkende orale antikoagulanter (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.

Hoftefrakturkirurgi

Effekt og sikkerhet av rivaroksaban er ikke undersøkt i kliniske intervensjonsstudier hos pasienter som gjennomgår hoftefrakturkirurgi.

LE-pasienter som er hemodynamisk ustabile eller pasienter som trenger trombolyse eller lungeembolektomi

Rivaroksaban er ikke anbefalt som et alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile eller som kan få trombolyse eller lungeembolektomi, da sikkerhet og effekt for rivaroksaban ikke er fastslått ved slike kliniske tilstander.

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.

For å redusere mulig risiko for blødninger som er forbundet med samtidig bruk av rivaroksaban og nevroaksial anestesi (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 effekt av rivaroksaban er beregnet å være lav (se pkt. 5.2).

Det bør gå minst 18 timer etter siste administrering av rivaroksaban før et epiduralkateter fjernes. Etter at kateteret er fjernet, bør det gå minst 6 timer før administrering av den neste rivaroksabandosen. Ved traumatisk punksjon må administrering av rivaroksaban utsettes i 24 timer.

Doseringsanbefalinger før og etter invasive prosedyrer og kirurgiske inngrep som ikke er elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi

Dersom det er behov for en invasiv prosedyre eller et kirurgisk inngrep bør behandlingen med rivaroksaban 10 mg avbrytes minst 24 timer før inngrepet, dersom dette er mulig og basert på en klinisk vurdering av legen.

Dersom inngrepet ikke kan utsettes, skal økt blødningsrisiko vurderes mot behovet for rask utførelse av inngrepet.

Rivaroksaban bør gjenopptas så snart som mulig etter den invasive prosedyren eller kirurgiske inngrepet, dersom den kliniske situasjonen tillater dette og tilstrekkelig hemostase er etablert, noe som bestemmes av behandlende lege (se pkt. 5.2).

Eldre pasienter

Blødningsrisiko kan øke med økende alder (se pkt. 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.

Hjelpestoffer

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

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 rivaroxaban og ketokonazol (400 mg én gang daglig) eller ritonavir (600 mg to ganger daglig) økte gjennomsnittlige AUC for rivaroxaban med 2,6/2,5 ganger, og økte gjennomsnittlige C_{max} for rivaroxaban med 1,7/1,6 ganger med signifikante økninger i farmakodynamiske effekter, noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Rivaroxaban anbefales derfor ikke brukt hos pasienter som får samtidig systemisk behandling med azolantimykotika som ketokonazol, itrakonazol, 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 rivaroxaban, enten CYP3A4 eller P-gp, forventes å øke plasmakonsentrasjonen av rivaroxaban i mindre grad. For eksempel klaritromycin (500 mg to ganger daglig), vurdert som en sterk hemmer av CYP3A4 og en moderat hemmer av P-gp, økte gjennomsnittlig AUC og C_{max} for rivaroxaban 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 rivaroxaban 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) gjennomsnittlige AUC og C_{max} for rivaroxaban med henholdsvis 1,8 ganger og 1,6 ganger sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Hos personer med moderat nedsatt nyrefunksjon økte erytromycin gjennomsnittlige AUC og C_{max} for rivaroxaban med henholdsvis 2,0 ganger og med 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 rivaroxaban med 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 rivaroxaban unngås.

Antikoagulantia

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

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

NSAIDs/blodplateaggregasjonshemmere

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 blodplateaggregasjonshemmere, da disse legemidlene vanligvis øker blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

SSRI/SNRI

Som for andre antikoagulanter, 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 studie 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 gjennomsnittlige 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 Stada kontraindisert ved graviditet (se pkt. 4.3).

Fertile kvinner skal 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 melk. Rivaroxaban Stada er derfor kontraindisert ved amming (se pkt. 4.3). Det må derfor tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen skal avsluttes/avstås fra.

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-studier 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 DVT, 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	10 225	Henholdsvis 5 mg eller 10 mg administrert samtidig med	31 måneder

Indikasjon	Antall pasienter*	Total døgndose	Maksimal behandlings-varighet
pasienter etter akutt koronarsyndrom		enten ASA eller ASA samt klopido-rel eller tiklopidin	
Forebygging av ateroskrotiske hendelser hos pasienter med koronar arteriesykdom / perifer arteriesykdom	18 244	5 mg administrert samtidig med ASA eller 10 mg alene	47 måneder
	3256**	5 mg administrert samtidig 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 (se pkt. 4.4 og «Beskrivelse av enkelte bivirkninger» nedenfor) (tabell 2). Blødningene som ble hyppigst rapportert var epistaksis (4,5 %) og blødning i gastrointestinaltraktus (3,8 %).

Tabell 2: Frekvens av episoder med blødning* 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 nyfødte født på termin, og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	39,5 % av pasientene	4,6 % av pasientene
Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke klaffeassosiert atrieflimmer	28 per 100 pasientår	2,5 per 100 pasientår
Forebygging av ateroskrotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	22 per 100 pasientår	1,4 per 100 pasientår
Forebygging av ateroskrotiske 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.

*** En selektiv tilnærming til bivirkningsregistrering ble brukt.

[#] Fra VOYAGER PAD-studien.

Bivirkningstabletter

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

Frekvenser er definert som:

Svært vanlige (≥ 1/10)

Vanlige (≥ 1/100 til < 1/10)

Mindre vanlige (≥ 1/1 000 til < 1/100)

Sjeldne (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)

Svært sjeldne (< 1/10 000)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra 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-studier 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.			
Øyesykdommer				
Øyeblikninger (inkl. konjunktival blødning).				
Hjertesykdommer				
	Takykardi.			
Karsykdommer				
Hypotensjon, hematom.				
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
Epistaksis, hemoptyse.			Eosinofil pneumoni.	
Gastrointestinale sykdommer				
Gingival blødning, blødning i gastrointestinaltraktus (inkl. rektal blødning), gastrointestinale og abdominale smerter, dyspepsi, kvalme, obstipasjon ^A , diaré, oppkast ^A .	Munntørrhet.			
Sykdommer i lever og galleveier				
Forhøyede transaminaser.	Nedsatt leverfunksjon, forhøyet bilirubin, forhøyet alkalisk fosfatase i blodet ^A , forhøyet gammaglutamyltransferase 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.

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
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.
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 pseudoaneurisme ^C .		

- A: Observert ved forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi
- B: Observert som svært vanlig ved behandling av DVT, LE 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 posthemorragisk 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 aktivt 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 alvorlige 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 nøyre 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 antikoagulantia. Hos pasienter som gjennomgår større ortopediske inngrep, er 5/95-persentilene for PT (Neoplastin) 2–4 timer etter tablettinntak (dvs. på tidspunktet for maksimal effekt) i området 13–25 sek (baseline før inngrep 12 til 15 sekunder).

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 gjennomsnittlige 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

Forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi

Det kliniske programmet for rivaroksaban ble utformet for å vise effekten av rivaroksaban til forebygging av VTE, dvs. proksimal og distal dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE) hos pasienter som gjennomgår større ortopediske inngrep i underekstremitetene. Over 9500 pasienter (innsetting av total hofteleddsprotese: 7050 og total kneleddsplastikk: 2531) deltok i kontrollerte, randomiserte, dobbeltblinde, kliniske fase III-studier (RECORD-programmet).

Rivaroksaban 10 mg én gang daglig med første dose tidligst 6 timer postoperativt, ble sammenlignet med enoksaparin 40 mg én gang daglig med første dose 12 timer preoperativt.

I alle tre fase III-studiene (se tabell 4) ga rivaroksaban en signifikant reduksjon i raten av total VTE (alle DVT, symptomatiske eller oppdaget ved venografi, ikke-fatal LE og død) og alvorlig VTE (proksimal DVT, ikke-fatal LE og VTE-relatert død), de forhåndsspesifiserte primære og viktigste sekundære endepunktene for effekt. I alle tre studiene var raten av symptomatisk VTE (symptomatisk DVT, ikke-fatal LE, VTE-relatert død) lavere hos pasienter som ble behandlet med rivaroksaban enn hos pasienter som fikk enoksaparin.

Det viktigste sikkerhetsendepunktet, alvorlig blødning, viste sammenlignbare rater for pasienter som ble behandlet med rivaroksaban 10 mg sammenlignet med enoksaparin 40 mg.

Tabell 4: Effekt- og sikkerhetsresultater fra kliniske fase III-studier

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Studiepopulasjon	4541 pasienter som fikk innsatt total hofteleddsprotese			2509 pasienter som fikk innsatt total hofteleddsprotese			2531 pasienter som fikk innsatt total kneleddsprotese		
Behandlingsdoser og -varighet etter kirurgi	Rivaroksaban 10 mg x 1 35 ± 4 dager	Enoksaparin 40 mg x 1 35 ± 4 dager	p	Rivaroksaban 10 mg x 1 35 ± 4 dager	Enoksaparin 40 mg x 1 12 ± 2 dager	p	Rivaroksaban 10 mg x 1 12 ± 2 dager	Enoksaparin 40 mg x 1 12 ± 2 dager	p
Total 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
Alvorlig 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
Symptomatisk VTE	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Alvorlig blødning	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

Analysen av de samlede resultatene fra fase III-studiene bekreftet dataene som ble oppnådd i de individuelle studiene når det gjelder reduksjon av total VTE, alvorlig VTE og symptomatisk VTE med rivaroksaban 10 mg én gang daglig, sammenlignet med enoksaparin 40 mg én gang daglig.

I tillegg til fase III-studiene i RECORD-programmet, er det etter markedsføring utført en ikke-intervensjons-, åpen kohortstudie (XAMOS) med 17 413 pasienter som gjennomgikk større ortopediske kirurgiske inngrep i hofte eller kne, for å sammenligne rivaroksaban med annen farmakologisk tromboprotektive (standardbehandling) under reelle omstendigheter. Symptomatisk VTE oppsto hos 57 (0,6 %) av pasientene i rivaroksabangruppen (n = 8778) og hos 88 (1,0 %) av pasientene i gruppen som fikk standardbehandling (n = 8635, hazardratio (HR) 0,63, 95 % KI: 0,43–0,91; sikkerhetspopulasjon). Større blødninger oppsto hos 35 (0,4 %) og 29 (0,3 %) av pasientene i gruppene som fikk rivaroksaban og standardbehandling (HR 1,10, 95 % KI: 0,67–1,80). Resultatene var dermed i samsvar med resultatene fra de pivotale, randomiserte studiene.

Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE

Det kliniske studieprogrammet for rivaroksaban ble utformet for å vise effekten av rivaroksaban ved start og videre behandling ved akutt DVT og LE samt forebygging av tilbakefall.

Over 12 800 pasienter deltok i fire kontrollerte, randomiserte, kliniske fase III-studier (Einstein DVT, Einstein PE (LE), Einstein Extension og Einstein Choice), og i tillegg ble det utført en forhåndsdefinert samlet analyse av Einstein DVT og Einstein PE. Den samlede behandlingsvarigheten for alle studiene var opptil 21 måneder.

I Einstein DVT deltok 3449 pasienter med akutt DVT, der behandling av DVT og forebygging av tilbakevendende DVT og LE ble undersøkt (pasienter med symptomatisk LE var ikke med i denne studien). Behandlingsvarigheten var 3, 6 eller 12 måneder, avhengig av klinisk vurdering av utprøver. I de tre første ukene av behandlingen av akutt DVT ble 15 mg rivaroksaban gitt to ganger daglig. Deretter ble 20 mg rivaroksaban gitt én gang daglig.

I Einstein PE ble behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE undersøkt hos 4832 pasienter med akutt LE. Behandlingsvarigheten var 3, 6 eller 12 måneder avhengig av utprøvers kliniske vurdering.

Ved behandlingsstart for akutt LE ble 15 mg rivaroksaban administrert to ganger daglig i tre uker. Deretter ble 20 mg rivaroksaban gitt én gang daglig.

I både Einstein DVT- og Einstein PE-studien, bestod sammenligningsbehandlingen av enoksaparin administrert i minst 5 dager samtidig med behandling med vitamin K-antagonist inntil PT/INR var innen terapeutisk område ($\geq 2,0$). Behandlingen fortsatte med dosejustering av vitamin K-antagonist for å opprettholde PT/INR-verdier innen terapeutisk område på 2,0–3,0.

I Einstein Extension deltok 1197 pasienter med DVT eller LE der forebygging av tilbakevendende DVT og LE ble undersøkt. Behandlingsvarigheten var ytterligere 6 eller 12 måneder hos pasienter som hadde fullført 6–12 måneders behandling for venetromboemboli, avhengig av klinisk vurdering av utprøver. Rivaroksaban 20 mg én gang daglig ble sammenlignet med placebo.

Einstein DVT, PE og Extension benyttet de samme forhåndsdefinerte primære og sekundære endepunktene for effekt. Det primære endepunktet for effekt var symptomatisk tilbakevendende VTE, definert som en sammensetning av tilbakevendende DVT eller fatal eller ikke-fatal LE. Det sekundære endepunktet for effekt var definert som en sammensetning av tilbakevendende DVT, ikke-fatal LE og død av alle årsaker.

I Einstein Choice deltok 3396 pasienter med påvist symptomatisk DVT og/eller LE som fullførte 6–12 måneders antikoagulasjonsbehandling, der forebygging av fatal LE eller ikke-fatal symptomatisk tilbakevendende DVT og LE ble undersøkt. Pasienter med en indikasjon for videre antikoagulasjonsbehandling med terapeutiske doser ble ekskludert fra studien. Behandlingsvarighet var opptil 12 måneder, avhengig av individuell randomiseringsdato (median: 351 dager).

Rivaroksaban 20 mg én gang daglig og rivaroksaban 10 mg én gang daglig ble sammenlignet med 100 mg acetylsalisylsyre én gang daglig.

Det primære endepunktet for effekt var symptomatisk tilbakevendende VTE, definert som en sammensetning av tilbakevendende DVT eller fatal eller ikke-fatal LE.

I Einstein DVT-studien (se tabell 5) ble det vist at rivaroksaban var «non-inferior» til enoksaparin/VKA når det gjaldt det primære endepunktet for effekt ($p < 0,0001$ (test for «non-inferiority»), hazardratio (HR): 0,680 (0,443–1,042), $p = 0,076$ (test for «superiority»)). Den forhåndsspesifiserte samlede kliniske fordelene (primære endepunkter for effekt pluss alvorlige blødningsepisoder) ble rapportert med en HR på 0,67 ((95 % KI: 0,47–0,95), nominell p-verdi $p = 0,027$) i favør av rivaroksaban. INR-verdiene lå innenfor det terapeutiske området i gjennomsnitt 60,3 % av tiden for studiens gjennomsnittlige behandlingstid på 189 dager, og 55,4 %, 60,1 %, og 62,8 % av tiden i gruppene med behandlingstid bestemt til henholdsvis 3, 6 og 12 måneder. I gruppen som fikk enoksaparin/VKA var det ingen tydelig sammenheng mellom gjennomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid i terapeutisk område på 2,0–3,0) på studiesenternivå i like store tertiler og forekomsten av tilbakevendende VTE ($p = 0,932$ for interaksjon). I den høyeste tertilen basert på studiesenter var HR for rivaroksaban versus warfarin 0,69 (95 % KI: 0,35–1,35).

Forekomsten av det primære endepunktet for sikkerhet (alvorlige eller klinisk relevante ikke alvorlige blødningsepisoder) så vel som det sekundære endepunktet for sikkerhet (alvorlige blødninger) var tilsvarende for begge behandlingsgruppene.

Tabell 5: Effekt- og sikkerhetsresultater fra fase III Einstein DVT

Studiepopulasjon	3449 pasienter med symptomatisk akutt dyp venetrombose	
Behandlingsdose og varighet	Rivaroksaban ^{a)} 3, 6 eller 12 måneder N = 1731	Enoksaparin/VKA ^{b)} 3, 6 eller 12 måneder N = 1718
Symptomatisk tilbakevendende VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symptomatisk LE og DVT	1 (0,1 %)	0
Fatal LE/død der LE ikke kan utelukkes	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Alvorlig eller klinisk relevant ikke alvorlig blødning	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Alvorlig blødning	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) Rivaroksaban 15 mg to ganger daglig i tre uker etterfulgt av 20 mg én gang daglig.

b) Enoksaparin i minst 5 dager, samtidig med VKA og etterfulgt av VKA.

* $p < 0,0001$ («non-inferiority» til en forhåndsspesifisert HR på 2,0), HR: 0,680 (0,443–1,042), $p = 0,076$ («superiority»)

I Einstein PE-studien (se tabell 6) ble det vist at rivaroksaban var «non-inferior» til enoksaparin/VKA når det gjaldt det primære endepunktet for effekt ($p < 0,0026$ (test for «non-inferiority»), HR: 1,123 (0,749–1,684)). Den forhåndsspesifiserte samlede kliniske fordelene (primære endepunkter for effekt pluss alvorlige blødningsepisoder) ble rapportert med en HR på 0,849 ((95 % KI: 0,633–1,139), nominell p-verdi $p = 0,275$). INR-verdiene lå innenfor det terapeutiske området i gjennomsnitt 63 % av tiden for studiens gjennomsnittlige behandlingstid på 215 dager, og 57 %, 62 % og 65 % av tiden i

gruppene med behandlingstid bestemt til henholdsvis 3, 6 og 12 måneder. I gruppen som fikk enoksaparin/VKA var det ingen tydelig sammenheng mellom gjennomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid i terapeutisk område på 2,0–3,0) på studiesenternivå i like store tertiler og insidensen av tilbakevendende VTE ($p = 0,082$ for interaksjon). I den høyeste tertilen basert på studiesenter var HR for rivaroksaban versus warfarin 0,642 (95 % KI: 0,277–1,484).

Forekomsten av det primære endepunktet for sikkerhet (alvorlige eller klinisk relevante ikke alvorlige blødningsepisoder) var noe lavere i behandlingsgruppen som fikk rivaroksaban (10,3 % (249/2412)) enn i behandlingsgruppen som fikk enoksaparin/VKA (11,4 % (274/2405)). Forekomsten av det sekundære endepunktet for sikkerhet (alvorlige blødningsepisoder) var lavere i gruppen som fikk rivaroksaban (1,1 % (26/2412)) enn i gruppen som fikk enoksaparin/VKA (2,2 % (52/2405)) med en HR på 0,493 (95 % KI: 0,308–0,789).

Tabell 6: Effekt- og sikkerhetsresultater fra fase III Einstein PE

Studiepopulasjon	4832 pasienter med symptomatisk akutt LE	
Behandlingsdose og varighet	Rivaroksaban ^{a)} 3, 6 eller 12 måneder N = 2419	Enoksaparin/VKA ^{b)} 3, 6 eller 12 måneder N = 2413
Symptomatisk tilbakevendende VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symptomatisk LE og DVT	0	2 ($< 0,1$ %)
Fatal LE/død der LE ikke kan utelukkes	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Alvorlig eller klinisk relevant ikke alvorlig blødning	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Alvorlig blødning	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Rivaroksaban 15 mg to ganger daglig i tre uker etterfulgt av 20 mg én gang daglig.

b) Enoksaparin i minst 5 dager, samtidig med VKA og etterfulgt av VKA.

* $p < 0,0026$ («non-inferiority» til en forhåndsspesifisert HR på 2,0), HR: 1,123 (0,749–1,684)

Det ble utført en forhåndsspesifisert samlet analyse av resultatene av Einstein DVT- og Einstein PE-studiene (se tabell 7).

Tabell 7: Effekt- og sikkerhetsresultater fra samlede analyser for fase III Einstein DVT og Einstein PE

Studiepopulasjon	8281 pasienter med symptomatisk akutt DVT eller LE	
Behandlingsdose og varighet	Rivaroksaban ^{a)} 3, 6 eller 12 måneder N = 4150	Enoksaparin/VKA ^{b)} 3, 6 eller 12 måneder N = 4131
Symptomatisk tilbakevendende VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)

Studiepopulasjon	8281 pasienter med symptomatisk akutt DVT eller LE	
Behandlingsdose og varighet	Rivaroksaban ^{a)} 3, 6 eller 12 måneder N = 4150	Enoksaparin/VKA ^{b)} 3, 6 eller 12 måneder N = 4131
Symptomatisk LE og DVT	1 ($< 0,1$ %)	2 ($< 0,1$ %)
Fatal LE/død der LE ikke kan utelukkes	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Alvorlig eller klinisk relevant ikke alvorlig blødning	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Alvorlig blødning	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

a) Rivaroksaban 15 mg to ganger daglig i tre uker etterfulgt av 20 mg én gang daglig.

b) Enoksaparin i minst 5 dager, samtidig med VKA og etterfulgt av VKA.

* $p < 0,0001$ («non-inferiority» til en forhåndsspesifisert HR på 1,75), HR: 0,886 (0,661–1,186)

Den forhåndsspesifiserte samlede kliniske fordelene (primære endepunkter for effekt pluss alvorlige blødningsepisoder) ble rapportert med en HR på 0,771 (95 % KI: 0,614–0,967), nominell p-verdi $p = 0,0244$).

I Einstein Extension-studien (se tabell 8) var rivaroksaban bedre enn placebo for de primære og sekundære endepunktene for effekt. For det primære endepunktet for sikkerhet (alvorlige blødningsepisoder) var det en ikke-signifikant numerisk høyere forekomst hos pasienter behandlet med 20 mg rivaroksaban én gang daglig sammenlignet med placebo. Det sekundære endepunktet for sikkerhet (alvorlige eller klinisk relevante ikke alvorlige blødningsepisoder) viste en høyere forekomst hos pasienter behandlet med 20 mg rivaroksaban én gang daglig sammenlignet med placebo.

Tabell 8: Effekt- og sikkerhetsresultater fra fase III Einstein Extension

Studiepopulasjon	1197 pasienter, videre behandling og forebygging av tilbakevendende venøs tromboembolisme	
Behandlingsdose og varighet	Rivaroksaban ^{a)} 6 eller 12 måneder N = 602	Placebo 6 eller 12 måneder N = 594
Symptomatisk tilbakevendende VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Fatal LE/død der LE ikke kan utelukkes	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Alvorlig blødning	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinisk relevant ikke alvorlig blødning	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroksaban 20 mg én gang daglig.

* $p < 0,0001$ («superiority»), HR: 0,185 (0,087–0,393)

I Einstein Choice-studien (tabell 9) var både rivaroksaban 20 mg og 10 mg bedre enn 100 mg acetylsalisylsyre for det primære endepunktet for effekt. Resultatet av primærendepunktet for

sikkerhet (alvorlige blødningsepisoder) var tilsvarende for pasienter som ble behandlet med rivaroksaban 20 mg og 10 mg én gang daglig sammenlignet med 100 mg acetylsalisylsyre.

Tabell 9: Effekt- og sikkerhetsresultater fra fase III Einstein Choice

Studiepopulasjon	3396 pasienter, videre forebygging av tilbakevendende venøs tromboembolisme		
Behandlingsdose	Rivaroksaban 20 mg én gang daglig N = 1107	Rivaroksaban 10 mg én gang daglig N = 1127	ASA 100 mg én gang daglig N = 1131
Median behandlingsvarighet [interkvartilbredde]	349 [189–362] dager	353 [190–362] dager	350 [186–362] dager
Symptomatisk tilbakevendende VTE	17 (1,5 %) *	13 (1,2 %) **	50 (4,4 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Fatal LE/død hvor LE ikke kan utelukkes	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symptomatisk tilbakevendende VTE, MI, slag, eller ikke-CNS systemisk embolisme	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Alvorlig blødning	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symptomatisk tilbakevendende VTE eller alvorlig blødning (samlet klinisk fordel)	23 (2,1 %) +	17 (1,5 %) ++	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ («superiority») rivaroksaban 20 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig; HR = 0,34 (0,20–0,59)

** $p < 0,001$ («superiority») rivaroksaban 10 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig; HR = 0,26 (0,14–0,47)

+ Rivaroksaban 20 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig; HR = 0,44 (0,27–0,71), $p = 0,0009$ (nominell)

++ Rivaroksaban 10 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig; HR = 0,32 (0,18–0,55), $p < 0,0001$ (nominell)

I tillegg til fase III-programmet EINSTEIN er det utført en prospektiv, ikke-intervensjons-, åpen kohortstudie (XALIA) med sentral bedømmelse av utfall, som omfattet tilbakevendende VTE, alvorlige blødninger og død. 5142 pasienter med akutt DVT ble inkludert for å undersøke sikkerhet ved langvarig bruk av rivaroksaban sammenlignet med standard antikoagulasjonsbehandling i klinisk praksis.

Frekvensen av alvorlige blødninger, tilbakevendende VTE og alle dødsårsaker for rivaroksaban var henholdsvis 0,7 %, 1,4 % og 0,5 %. Det var forskjeller i pasientenes baselinekarakteristika som alder, kreft og nedsatt nyrefunksjon. En forhåndsdefinert analyse stratifisert på propensity score ble brukt for å korrigere etter målte forskjeller i baselinekarakteristika, men til tross for dette kan gjenværende konfundering påvirke resultatene. Justerte HRer ved sammenligning av rivaroksaban og standardbehandling for alvorlig blødning, tilbakevendende VTE og alle dødsårsaker var henholdsvis 0,77 (95 % KI 0,40–1,50), 0,91 (95 % KI 0,54–1,54) og 0,51 (95 % KI 0,24–1,07).

Disse resultatene som ble observert i klinisk praksis er i overensstemmelse med den etablerte sikkerhetsprofilen for denne indikasjonen.

I en ikke-intervensjonsstudie etter markedsføring hos mer enn 40 000 pasienter uten tidligere kreft fra fire land, ble rivaroksaban forskrevet til behandling eller forebygging av DVT og LE. Hendelsesratene

per 100 pasientår for symptomatiske / klinisk manifeste VTE-er / tromboemboliske hendelser som resulterte i sykehusinnleggelse var fra 0,64 (95 % KI 0,40–0,97) i Storbritannia til 2,30 (95 % KI 2,11–2,51) i Tyskland. Blødning som resulterte i sykehusinnleggelse forekom ved hendelsesrater per 100 pasientår på 0,31 (95 % KI 0,23–0,42) for intrakraniell blødning, 0,89 % (95 % KI 0,67–1,17) for gastrointestinal blødning, 0,44 (95 % KI 0,26–0,74) for urogenital blødning og 0,41 (95 % KI 0,31–0,54) for annen blødning.

Pasienter med høy risiko pga. 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 kreatininclearance (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.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referansepreparatet som inneholder rivaroksaban i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved forebygging av tromboemboliske hendelser (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik 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 tablettedosen 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 2,5 mg og 10 mg tabletter 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 %, unntatt på operasjonsdagen og påfølgende dag, da variasjonen i eksponering er høy (70 %).

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 granulater frigjøres i proksimal tynntarm. Eksponeringen er ytterligere redusert når rivaroksaban frigjøres i distal tynntarm eller i oppadstigende tykktarm. Administrering av rivaroksaban distalt for 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 den administrerte 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 (brystkreftresistensprotein). 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 matchede 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 assosiert med 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. Ved 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 som fikk 10 mg rivaroksaban én gang daglig til forebygging av VTE var den geometriske gjennomsnittskonsentrasjonen (90 % prediksjonsintervall) 2–4 timer og ca. 24 timer etter dosering (som tilsvarer cirka maksimum- og minimumskonsentrasjoner i doseringsintervallet) henholdsvis 101 (7–273) og 14 (4–51) 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. Hos pasienter ble baseline for faktor Xa og PT påvirket av operasjonen og resulterte i en forskjell i hellingsgraden til konsentrasjon-PT mellom dagen etter operasjonen og steady state.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt er ikke fastslått for indikasjonen primær forebygging av VTE 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 (for eksempel 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 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Laktosemonohydrat
Povidon
Pregelatinisert stivelse
Krysspovidon
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose (E 464)
Titandioksid (E 171)
Makrogol 4 000 (E 1521)
Jernoksid, rødt (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Knuste tabletter

Knuste rivaroksabantabletter er stabile i vann og i eplepuré i opptil 4 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVdC/aluminiumblistere

Pakninger med 5, 5x1, 10, 10x1, 14, 14x1, 15, 15x1, 28, 28x1, 30, 30x1, 42, 42x1, 50, 50x1, 56, 56x1, 98, 98x1, 100 og 100x1 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

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 mating er ikke nødvendig umiddelbart etter administrering av tablettene på 10 mg.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
Bad Vilbel
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

21-14035

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 31.10.2022

10. OPPDATERINGSDATO

25.01.2024