

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban STADA 20 mg harde kapsler

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver hard kapsel inneholder 20 mg rivaroxaban.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver hard kapsel inneholder 49,9 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, hard (kapsel)

Brun hard kapsel (22 mm i lengde) som inneholder hvitt til off-white pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Voksne

Forebygging av slag og systemisk emboli hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, slik som kongestiv hjertesvikt, hypertensjon, alder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall.

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.)

Pediatrisk populasjon

Behandling av venøs tromboembolisme (VTE) og forebygging av tilbakevendende VTE hos barn og ungdom under 18 år, som veier mer enn 50 kg, etter minst 5 dager med innledende parenteral behandling med antikoagulanter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Forebygging av slag og systemisk emboli hos voksne

Anbefalt dose er 20 mg én gang daglig. Dette er også anbefalt maksimal dose.

Behandling med Rivaroxaban STADA bør pågå over lengre tid forutsatt at fordeler ved forebygging av slag og systemisk emboli er større enn risikoen for blødninger (se pkt. 4.4).

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

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

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 fortsatt 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 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 forebyggende behandling med rivaroksaban 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 kapsler 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. Dobbelt dose skal ikke tas i løpet av én og samme dag som erstatning for en glemt dose.

Behandling av VTE og forebygging av VTE-tilbakefall hos barn og ungdom

Behandling med Rivaroxaban STADA hos barn og ungdom under 18 år skal initieres etter minst 5 dager med innledende parenteral antikoagulant behandling (se pkt. 5.1).

Dosen for barn og ungdom beregnes basert på kroppsvekt.

- Kroppsvekt på 50 kg eller mer:
en daglig dose på 20 mg rivaroksaban anbefales. Dette er den maksimale daglige dosen.

- Kroppsvekt på fra 30 til 50 kg:
en daglig dose på 15 mg rivaroxaban anbefales. Dette er den maksimale daglige dosen.
- Les preparatomtalen for Rivaroxaban STADA granulat til mikstur, suspensjon i forbindelse med pasienter som veier under 30 kg.

Vekten til et barn bør overvåkes, og dosen vurderes regelmessig. Dette er for å sikre at en terapeutisk dose opprettholdes. Dosejusteringer skal kun skje basert på endringer i kroppsvekt.

Behandling bør fortsettes i minst 3 måneder hos barn og ungdom. Behandling kan forlenges i opptil 12 måneder når det er klinisk nødvendig. Det er ingen data tilgjengelig hos barn som støtter en dosereduksjon etter 6 måneders behandling. Nytt- og risikoforholdet ved fortsatt behandling etter 3 måneder bør vurderes på individuell basis og ta hensyn til risikoen for tilbakevendende trombose kontra potensiell blødningsrisiko.

Dersom en dose glemmes, må den glemte dosen tas så snart som mulig etter at det oppdages, men kun på samme dag. Hvis dette ikke er mulig, skal pasienten hoppe over dosen og fortsette med neste dose som forskrevet. Pasienten skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

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

- Forebyggende behandling av slag og systemisk emboli:
VKA-behandling bør avbrytes og behandling med Rivaroxaban STADA initieres når INR (International Normalised Ratio) er $\leq 3,0$.
 - Behandling av DVT, LE og forebyggende behandling av tilbakefall hos voksne og behandling av VTE og forebyggende behandling av tilbakefall hos pediatriske pasienter:
VKA-behandling bør avbrytes og behandling med Rivaroxaban STADA initieres når INR er $\leq 2,5$.
- Det er falsk økning i INR-verdiene 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 initial VKA-dosering 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)

Pediatriske pasienter

Barn som bytter behandling fra Rivaroxaban STADA til VKA må fortsette med Rivaroxaban STADA i 48 timer etter første dose med VKA. Etter 2 dager med samtidig administrering, skal det innhentes en INR før neste planlagte dose av Rivaroxaban STADA. Det anbefales at samtidig administrering av Rivaroxaban STADA og VKA opphører når INR er $\geq 2,0$. Når Rivaroxaban STADA seponeres, kan pålitelig INR-testing utføres 24 timer etter den siste dosen (se over og pkt. 4.5).

Overgang fra parenterale antikoagulanter til Rivaroxaban STADA

Hos voksne og pediatriske pasienter som samtidig får en parenteral antikoagulant, seponeres den parenterale antikoagulant og Rivaroxaban STADA gis 0-2 timer før 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

Seponer Rivaroxaban STADA og gi den første dosen med parenteral antikoagulant når neste dose med Rivaroxaban STADA skulle vært gitt.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Voksne

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).

Hos pasienter med moderat (kreatininclearance 30-49 ml/minutt) eller alvorlig (kreatininclearance 15-29 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon gjelder følgende doseanbefalinger:

- Til forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer er anbefalt dose 15 mg én gang daglig (se pkt. 5.2).
- Til behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE: 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.

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

Pediatrisk populasjon

- Barn og ungdom med lett nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate på 50-80 ml/minutt/1,73 m²): ingen dosejustering er nødvendig basert på data hos voksne og begrensede data hos pediatriske pasienter (se pkt. 5.2).
- Barn og ungdom med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate på < 50 ml/minutt/1,73 m²): Rivaroxaban STADA anbefales ikke fordi det ikke finnes noen tilgjengelige kliniske data (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

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

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data hos barn med nedsatt leverfunksjon.

Eldre

Ingen dosejustering (se pkt. 5.2).

Kroppsvekt

Ingen dosejustering for voksne (se pkt. 5.2).

Hos pediatriske pasienter fastslås dosen basert på kroppsvekt.

Kjønn

Ingen dosejustering (se pkt. 5.2).

Pasienter som gjennomgår konvertering

Behandling med Rivaroxaban STADA kan initieres eller fortsettes hos pasienter som har behov for konvertering. Ved transøsofageal ekkokardiografi-veiledet konvertering hos pasienter som tidligere ikke er behandlet med antikoagulanter, skal behandling med Rivaroxaban STADA igangsettes minst 4 timer før konvertering for å sikre tilstrekkelig antikoagulering (se pkt. 5.1 og 5.2). For alle pasienter bør det før konvertering innhentes en bekreftelse på at Rivaroxaban STADA er tatt i henhold til forskrivning. Beslutning om initiering og varighet av behandling skal ta hensyn til gjeldende retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling for pasienter som gjennomgår konvertering.

Pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som gjennomgår PCI (perkutan koronarintervensjon) med innsetting av stent

Det er begrenset erfaring med en redusert dose på 15 mg Rivaroxaban STADA én gang daglig (eller 10 mg rivaroxaban én gang daglig for pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-49 ml/minutt)) i tillegg til en P2Y12-hemmer i maksimalt 12 måneder hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som har behov for perorale antikoagulanter og som gjennomgår PCI med innsetting av stent (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av rivaroxaban hos barn i alderen 0 til < 18 år har ikke blitt fastslått ved indikasjonen forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer. Det finnes ingen tilgjengelige data. Det anbefales derfor ikke til bruk hos barn under 18 år ved andre indikasjoner enn ved behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE.

Administrasjonsmåte

Voksne

Rivaroxaban STADA er til oral bruk.
Kapslene skal tas sammen med mat (se pkt. 5.2).

Til pasienter som ikke kan svelge hele kapsler, kan innholdet i Rivaroxaban STADA kapslene blandes med vann eller eplepuré umiddelbart før bruk og administreres oralt. Umiddelbart etter administrering av oppløst innhold av Rivaroxaban STADA 15 mg eller 20 mg kapsel bør mat inntas. Kapselens innhold kan også gis via magesonde (se pkt. 5.2).

Barn og ungdom som veier mer enn 50 kg

Rivaroxaban STADA er til oral bruk.
Pasienten skal bes om å svelge kapselen med væske. Den bør også tas sammen med mat (se pkt. 5.2).
Kapslene bør tas med ca. 24 timers mellomrom.

Hvis pasienten gulper opp dosen eller kaster opp innen 30 minutter etter å ha fått dosen, skal det gis en ny dose. Men hvis pasienten kaster opp over 30 minutter etter dosen, skal dosen ikke gis på nytt og den neste dosen skal tas som planlagt.

For pasienter som ikke er i stand til å svelge hele kapsler, bør rivaroxaban granulat til mikstur, suspensjon brukes.

Hvis miksturen ikke er umiddelbart tilgjengelig når doser på 15 mg eller 20 mg rivaroxaban er forskrevet, kan innholdet av kapselen i 15 mg eller 20 mg Rivaroxaban STADA blandes med vann eller eplepuré umiddelbart før oral administrering.
Kapselens innhold kan gis via nasogastrisk sonde eller magesonde (se pkt. 5.2).

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 ulcusykdom, 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 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 med andre antikoagulanter, 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).

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

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

Pediatrisk populasjon

Det er begrensede data hos barn med cerebral vene- og sinusvenetrombose som har infeksjon i sentralnervesystemet (se pkt. 5.1). Risikoen for blødning bør evalueres nøye før og under behandling med rivaroksaban.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos voksne 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 bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon som samtidig får andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban (se pkt. 4.5). Rivaroxaban STADA anbefales ikke hos barn og ungdom med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate på $< 50 \text{ ml/minutt/1,73 m}^2$), da det ikke finnes noen tilgjengelige kliniske data.

Interaksjon med andre legemidler

Rivaroksaban anbefales ikke brukt hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med azolantimykotika (som ketokonazol, itraconazol, vorikonazol og posakonazol) eller hiv-proteasehemmere (f.eks. ritonavir). Disse virkestoffene er kraftige 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. Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data hos barn som får samtidig systemisk behandling med sterke hemmere av både CYP 3A4 og P-gp (se pkt. 4.5).

Det må utvises forsiktighet ved samtidig behandling med legemidler som påvirker hemostasen, f.eks. ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), acetylsalisylsyre 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:

- kongenitale 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 tumor plassering, 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 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 ikke-valvulær atrieflimmer som gjennomgår PCI med innsetting av stent

Kliniske data fra en intervensjonsstudie med hovedformål å vurdere sikkerheten hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som gjennomgår PCI med innsetting av stent, er tilgjengelige. Data

vedrørende effekt hos denne populasjonen er begrenset (se pkt. 4.2 og 5.1). Det foreligger ingen data for slike pasienter med slag/ forbigående iskemisk anfall (TIA) i anamnesen.

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. I slike situasjoner er det ingen klinisk erfaring med bruk av 20 mg rivaroksaban.

For å redusere mulig risiko for blødninger som er forbundet med samtidig bruk av rivaroksaban og nevroaksial anestesi (epidural/spinal) eller spinalpunksjon, bør det tas hensyn til den farmakokinetiske profilen for rivaroksaban. Innsetting og uttak av et epiduralkateter eller lumbalpunksjon utføres helst når antikoagulanteffekten for rivaroksaban er beregnet å være lav. Det eksakte tidspunktet for å oppnå en tilstrekkelig lav antikoagulanteffekt hos hver enkelt pasient er imidlertid ukjent og bør veies opp mot hvor mye den diagnostiske prosedyren haster.

Basert på den generelle PK-karakteristikken ved minst 2x halveringstiden, bør det gå minst 18 timer etter siste administrering av rivaroksaban hos unge voksne pasienter og 26 timer hos eldre pasienter før et epiduralkateter fjernes (se pkt. 5.2). 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.

Det finnes ingen tilgjengelige data om timing av innsetting eller fjerning av nevroaksialt kateter hos barn som er under behandling med rivaroksaban. I slike tilfeller skal rivaroksaban seponeres og en kortvirkende parenteral antikoagulant vurderes.

Doseringsanbefalinger før og etter invasive prosedyrer og kirurgiske inngrep

Dersom det er behov for en invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep bør behandlingen med rivaroksaban 20 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 invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep, 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 andre 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 kapsel, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Omfanget av interaksjoner hos den pediatriske populasjonen er ikke kjent. Interaksjonsdataene angitt nedenfor ble innhentet hos voksne, og advarslene i pkt. 4.4 må tas med i betraktningen for den pediatriske populasjonen.

CYP3A4- og P-gp-hemmere

Samtidig administrering av rivaroksaban og ketokonazol (400 mg én gang daglig) eller ritonavir (600 mg to ganger daglig) økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC 2,6/2,5 ganger, og økte rivaroksabans gjennomsnittlige C_{max} med 1,7/1,6 ganger med signifikante økninger i farmakodynamiske effekter, noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Rivaroksaban anbefales derfor ikke brukt hos pasienter som samtidig får 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 rivaroksabans eliminasjonsveier, enten CYP3A4 eller P-gp, forventes å øke plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban i mindre grad. Klaritromycin (500 mg to ganger daglig) f.eks., vurdert som en sterk hemmer av CYP3A4 og en moderat hemmer av P-gp, økte rivaroksabans gjennomsnittlig AUC med 1,5 ganger og C_{max} med 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 rivaroksabans gjennomsnittlige AUC og C_{max} 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) rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 1,8 ganger og C_{max} med 1,6 ganger sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon.

Hos personer med moderat nedsatt nyrefunksjon økte erytromycin rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 2,0 ganger og C_{max} 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 rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 1,4 ganger og gjennomsnittlige C_{max} med 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.

Antikoagulantia

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 (PT, aPTT). Enoksaparin påvirket ikke rivaroksabans farmakokinetikk. På grunn av den økte blødningsrisikoen må det utvises forsiktighet hvis pasienten samtidig behandles 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), men i en undergruppe av pasienter ble det observert en relevant økning i blødningstiden som ikke var forbundet med blodplateaggregasjon, P-selektin- eller GPIIb/IIIa-reseptornivåer.

Det må utvises forsiktighet hvis pasienten samtidig behandles med NSAIDs (inkludert acetylsalisylsyre) og blodplateaggregasjonshemmere, 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 det kliniske studie-programmet for 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 behov for 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 rivaroksabans gjennomsnittlige AUC, med parallelle reduksjoner i farmakodynamiske effekter. Samtidig bruk av rivaroksaban og andre sterke CYP3A4-indusere (f.eks. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller prikkperikum (*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.

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 rivaroksaban kontraindisert hos gravide (se pkt. 4.3).

Kvinner i fertil alder 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. Rivaroksaban 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, skal ikke kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerheten av rivaroksaban er evaluert i tretten pivotal 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	6 097	10 mg	39 dager
Forebygging av VTE hos klinisk syke pasienter	3 997	10 mg	39 dager
Behandling av dyp venetrombose (DVT), lungemboli (LE) og forebygging av tilbakefall	6 790	Dag 1-21: 30 mg Dag 22 osv.: 20 mg Etter minst 6 måneder: 10 mg eller 20 mg	21 måneder

Indikasjon	Antall pasienter*	Total døgndose	Maksimal behandlings-varighet
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	7 750	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 (acetylsalisylsyre) eller ASA pluss klopido­grel eller tiklopidin	31 måneder
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom	18 244	5 mg administrert samtidig med ASA eller 10 mg alene	47 måneder
	3 256 **	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 også pkt. 4.4 og "Beskrivelse av enkelte bivirkninger" nedenfor) (tabell 2). Av 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 venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi	6.8 % av pasientene	5.9 % av pasientene
Forebygging av venøs tromboembolisme 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

Indikasjon	Enhver blødning	Anemi
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 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.

*** 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, er oppsummert i tabell 3 etter organklasser (MedDRA) og etter frekvens.

Frekvenser er definert som:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

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	

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
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	Munntørrehet			
Sykdommer i lever og galleveier				
Forhøyede transaminaser	Nedsatt leverfunksjon, forhøyet bilirubin, forhøyet alkalisk fosfatase i blodet ^A , forhøyet 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,	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse	

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
ekchymose, kutan og subkutan blødning			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, Antikoagulant-relatert 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 vanlig 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 utgang) vil variere ut fra lokalisering, grad eller omfang av blødningen og/eller anemien (se pkt. 4.9 "Behandling av blødninger"). I de kliniske studiene var blødninger i slimhinner (dvs. epistaksis, gingival-, gastrointestinal-, og urogenitalblødninger, inkludert unormale vaginalblødninger eller økte menstruasjonsblødninger) og anemi 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.

Pediatrik populasjon

Behandling av VTE og forebygging av tilbakefall av VTE

Sikkerhetsvurderingen hos barn og ungdom er basert på sikkerhetsdata fra to åpne fase II-studier og én åpen fase III-studie med aktive kontroller hos pediatrike pasienter i alderen nyfødt til under 18 år. Sikkerhetsfunnene var generelt sett tilsvarende for rivaroksaban og komparatoren i de forskjellige pediatrike aldersgruppene. Totalt var sikkerhetsprofilen hos de 412 barna og ungdommene som ble behandlet med rivaroksaban, tilsvarende den som ble observert hos den voksne populasjonen og samsvarende på tvers av aldersundergruppene, selv om vurderingen er begrenset av det lave antallet pasienter.

Hos pediatrike pasienter ble hodepine (svært vanlig, 16,7 %), feber (svært vanlig, 11,7 %), epistaksis (svært vanlig, 11,2 %), oppkast (svært vanlig, 10,7 %), takykardi (vanlig, 1,5 %), økning i bilirubin (vanlig, 1,5 %) og økt konjugert bilirubin (mindre vanlig, 0,7 %) rapportert oftere enn hos voksne. Som med den voksne populasjonen ble menoragi observert hos 6,6 % (vanlig) av jenter etter menarke. Trombocytopeni, som observert etter markedsføring i den voksne populasjonen, var vanlig (4,6 %) i kliniske studier med pediatrike pasienter. Bivirkningene hos pediatrike pasienter var hovedsakelig av mild til moderat alvorlighetsgrad.

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 det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

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»). Tilgjengelige data om barn er begrenset. Pga. begrenset absorpsjon forventes maksimal effekt og ingen ytterligere økning i gjennomsnittlig plasmaeksponering ved supratherapeutiske doser på 50 mg rivaroksaban eller høyere hos voksne, men det finnes ingen tilgjengelige data ved supratherapeutiske doser hos barn.

Et spesifikt reverseringsmiddel (andeksanet alfa) som motvirker rivaroksabans farmakodynamiske effekter er tilgjengelig for voksne, men er ikke fastslått hos barn (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 hos voksne. Halveringstiden hos barn estimert ved hjelp av farmakokinetisk populasjons (popPK)-modellering er kortere (se pkt. 5.2). Behandling skal tilpasses individuelt ut fra alvorlighetsgrad og lokalisering av blødningen. Egnede symptomatiske behandling kan brukes 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 administrering av enten et spesifikt reverseringsmiddel for faktor Xa-hemmere (andeksanet alfa) som motvirker rivaroksabans farmakodynamiske effekter, eller en spesifikk reverserende prokoagulant som f.eks. protrombinkomplekskonsentrat (PCC), aktivert protrombinkomplekskonsentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa), vurderes. Det er imidlertid svært lite klinisk erfaring med bruk av disse legemidlene hos voksne og hos barn 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 koagulerings ekspert vurderes ved større blødninger (se pkt. 5.1).

Protaminsulfat og vitamin K forventes ikke å påvirke rivaroksabans antikoagulerende aktivitet. Det er begrenset erfaring med traneksamsyre og ingen erfaring med aminokapronsyre og aprotinin hos voksne som får rivaroksaban. Det er ingen erfaring med bruk av disse midlene hos barn som får rivaroksaban. Det er verken vitenskapelig rasjonale for nytten av eller erfaring med bruk av det systemiske hemostatikumet 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: B01A F01

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 nøyte 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 får rivaroksaban til behandling av DVT og LE samt forebygging av tilbakefall er 5/95-persentilene for PT (Neoplastin) 2-4 timer etter tablettinntak (dvs. på tidspunktet for maksimal effekt) for 15 mg rivaroksaban to ganger daglig i området 17-32 sekunder og for 20 mg rivaroksaban én gang daglig 15-30 sekunder. Ved bunnkonsentrasjon (C_{trough}) (8-16 timer etter tablettinntak) er 5/95-persentilene for 15 mg to ganger daglig i området 14-24 sekunder og for 20 mg én gang daglig (18-30 timer etter tablettinntak) 13-20 sekunder.

Hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer som får rivaroksaban til forebygging av slag og systemisk emboli er 5/95-persentilene for PT (Neoplastin) 1-4 timer etter tablettinntak (dvs. på tidspunktet for maksimal effekt) hos pasienter behandlet med 20 mg én gang daglig i området 14-40 sekunder og hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon behandlet med 15 mg én gang daglig 10-

50 sekunder. Ved "trough" (16-36 timer etter tablettinntak) er 5/95-persentilene hos pasienter behandlet med 20 mg én gang daglig i området 12-26 sekunder og hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon behandlet med 15 mg én gang daglig 12-26 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 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).

Pediatrisk populasjon

PT (neoplastin reagens), aPTT og anti-Xa-analyse (med en kalibrert kvantitativ test) viser en nær korrelasjon til plasmakonsentrasjoner hos barn. Korrelasjonen mellom anti-Xa til plasmakonsentrasjoner er lineær med et stigningstall på nær 1. Individuelle avvik med høyere eller lavere anti-Xa-verdier sammenlignet med de korresponderende plasmakonsentrasjonene kan forekomme. Det er ikke nødvendig å overvåke koagulasjonsparametere rutinemessig under klinisk behandling med rivaroksaban. Hvis det er klinisk indisert, kan imidlertid rivaroksabankonsentrasjoner måles ved hjelp av kalibrerte, kvantitative anti-Faktor Xa-tester i mikrogram/l (se tabell 13 i pkt. 5.2 for variasjonsbredder av observerte rivaroksabanplasmakonsentrasjoner hos barn). Nedre grense for kvantifisering må tas i betraktning når anti-Xa-testen brukes for å kvantifisere plasmakonsentrasjonene av rivaroksaban hos barn. En terskelverdi for effekt- eller sikkerhetshendelser har ikke blitt fastslått.

Klinisk effekt og sikkerhet

Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer

Det kliniske programmet for rivaroksaban ble utformet for å vise effekten av rivaroksaban ved forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer. I den pivotale dobbeltblinde ROCKET AF-studien, fikk 14 264 pasienter enten rivaroksaban 20 mg én gang daglig (15 mg én gang daglig hos pasienter med kreatininclearance 30-49 ml/minutt), eller warfarin titrert til INR-verdi på 2,5 (terapeutisk område 2,0-3,0). Mediantiden for behandlingen var 19 måneder og samlet behandlingsvarighet var opptil 41 måneder. 34,9 % av pasientene ble behandlet med acetylsalisylsyre og 11,4 % ble behandlet med klasse III-antiarytmika, inkludert amiodaron.

Rivaroksaban var "non-inferior" i forhold til warfarin når det gjaldt det primære sammensatte endepunktet for slag og ikke-CNS systemisk emboli. Hos populasjonen som fikk behandling per-protokoll oppsto slag eller systemisk emboli hos 188 pasienter behandlet med rivaroksaban (1,71 % per år) og 241 med warfarin (2,16 % per år) (hazardratio (HR) 0,79, 95 % KI: 0,66-0,96, $P < 0,001$ for "non-inferiority"). Blant alle randomiserte pasienter som ble analysert i henhold til "intention-to-treat" (ITT), oppsto primære hendelser hos 269 som fikk rivaroksaban (2,12 % per år) og hos 306 som fikk warfarin (2,42 % per år) (HR: 0,88, 95 % KI: 0,74-1,03, $P < 0,001$ for "non-inferiority", $P = 0,117$ for "superiority"). Resultater for sekundære endepunkter som ble testet i hierarkisk rekkefølge i ITT-analysen, er angitt i tabell 4.

Blant pasientene i warfaringruppen lå INR-verdiene innen det terapeutiske området (2,0-3,0) i gjennomsnitt 55 % av tiden (median 58 %, interkvartilbredde 43-71). Effekten av rivaroksaban var ikke forskjellig på tvers av studiesenternivå med hensyn til TTR ("Time in Target INR Range" tid i terapeutisk område 2,0-3,0) delt i kvartiler med samme størrelse ($P = 0,74$ for interaksjon). I den høyeste kvartilen basert på studiesenter var HR for rivaroksaban versus warfarin 0,74 (95 % KI: 0,49-1,12).

Insidensene for det primære endepunktet for sikkerhet (hendelser med alvorlige og ikke alvorlige klinisk relevante blødningsepisoder) var tilsvarende for begge gruppene (se tabell 5).

Tabell 4: Effekteresultater fra fase III ROCKET AF

Studiepopulasjon	ITT-analyser av effekt hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer		
Behandlingsdose	Rivaroksaban 20 mg én gang daglig (15 mg én gang daglig hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon) Antall hendelser (100 pasientår)	Warfarin titrert til INR-verdi på 2,5 (terapeutisk intervall 2,0-3,0) Antall hendelser (100 pasientår)	HR (95 % KI) p-verdi, test for "superiority"
Slag og ikke-CNS systemisk emboli	269 (2.12)	306 (2.42)	0.88 (0.74-1.03) 0.117
Slag, ikke-CNS systemisk emboli og vaskulær død	572 (4.51)	609 (4.81)	0.94 (0.84-1.05) 0.265
Slag, ikke-CNS systemisk emboli, vaskulær død og myokardinfarkt	659 (5.24)	709 (5.65)	0.93 (0.83-1.03) 0.158
Slag	253 (1.99)	281 (2.22)	0.90 (0.76-1.07) 0.221
Ikke-CNS systemisk emboli	20 (0.16)	27 (0.21)	0.74 (0.42-1.32) 0.308
Myokardinfarkt	130 (1.02)	142 (1.11)	0.91 (0.72-1.16) 0.464

Tabell 5: Sikkerhetsresultater fra fase III ROCKET AF

Studiepopulasjon	Pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer ^{a)}		
Behandlingsdose	Rivaroksaban 20 mg én gang daglig (15 mg én gang daglig hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon) Antall hendelser (100 pasientår)	Warfarin titrert til INR-verdi på 2,5 (terapeutisk intervall 2,0-3,0) Antall hendelser (100 pasientår)	HR (95 % KI) p-verdi
Alvorlig og ikke alvorlig klinisk relevant blødning	1 475 (14.91)	1 449 (14.52)	1.03 (0.96-1.11) 0.442
Alvorlig blødning	395 (3.60)	386 (3.45)	1.04 (0.90-1.20) 0.576
Død pga. blødning*	27 (0.24)	55 (0.48)	0.50 (0.31-0.79) 0.003
Blødning i kritiske organer*	91 (0.82)	133 (1.18)	0.69 (0.53-0.91) 0.007

Studiepopulasjon	Pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer ^{a)}		
Behandlingsdose	Rivaroksaban 20 mg én gang daglig (15 mg én gang daglig hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon) Antall hendelser (100 pasientår)	Warfarin titrert til INR-verdi på 2,5 (terapeutisk intervall 2,0-3,0) Antall hendelser (100 pasientår)	HR (95 % KI) p-verdi
Intrakraniell blødning*	55 (0.49)	84 (0.74)	0.67 (0.47-0.93) 0.019
Fall i hemoglobinværdier*	305 (2.77)	254 (2.26)	1.22 (1.03-1.44) 0.019
Overføring av 2 eller flere enheter, pakkede røde blodceller eller fullblod*	183 (1.65)	149 (1.32)	1.25 (1.01-1.55) 0.044
Ikke alvorlig klinisk relevant blødning	1 185 (11.80)	1 151 (11.37)	1.04 (0.96-1.13) 0.345
Dødelighet av alle årsaker	208 (1.87)	250 (2.21)	0.85 (0.70-1.02) 0.073

a) Sikkerhetspopulasjon, under behandling

* Nominelt signifikant

I tillegg til fase III-studien ROCKET AF er det utført en prospektiv, enarmet, ikke-intervensjons-, åpen kohortstudie (XANTUS) etter markedsføring, med sentral bedømmelse av utfall, som omfattet tromboemboliske hendelser og alvorlige blødninger. 6704 pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer ble inkludert for å forebygge slag og ikke-CNS systemisk emboli i klinisk praksis. Gjennomsnittlig CHADS₂-score var 1,9 og HAS-BLED-score var 2,0 i XANTUS, sammenlignet med gjennomsnittlig CHADS₂- og HAS-BLED-score på henholdsvis 3,5 og 2,8 i ROCKET AF. Alvorlige blødninger oppsto med en hyppighet på 2,1 per 100 pasientår. Fatale blødninger ble rapportert med en hyppighet på 0,2 per 100 pasientår og intrakranielle blødninger med en hyppighet på 0,4 per 100 pasientår. Slag eller ikke-CNS systemisk emboli ble rapportert med en hyppighet på 0,8 per 100 pasientår.

Disse observasjonene i klinisk praksis er i overensstemmelse med den etablerte sikkerhetsprofilen for denne indikasjonen.

I en ikke-intervensjonsstudie etter markedsføring, i mer enn 162 000 pasienter fra fire land, ble rivaroksaban foreskrevet for forebygging av hjerneslag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaff atrieflimmer. Hendelsesraten for iskemisk hjerneslag var 0,70 (95 % KI 0,44 - 1,13) per 100 pasientår. Blødning som resulterte i sykehusinnleggelse forekom med hendelsesrater per 100 pasientår på 0,43 (95 % KI 0,31 - 0,59) for intrakraniell blødning, 1,04 (95 % KI 0,65 - 1,66) for gastrointestinal blødning, 0,41 (0,5 %) (0,3,5 %) for blødning i magen. urogenital blødning og 0,40 (95 % KI 0,25 - 0,65) for annen blødning.

Pasienter som gjennomgår konvertering

En prospektiv, randomisert, åpen, multisenter, eksplorativ studie med blindet endepunktsvurdering (X-VERT) ble utført med 1504 pasienter (ikke tidligere behandlet med orale antikoagulanter, og forhåndsbehandlet) med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer henvist til konvertering, for å sammenligne av rivaroksaban med dosejustert VKA (randomisert 2:1) for forebygging av kardiovaskulære hendelser. Transøsofageal ekkokardiografi-veiledet konvertering (1-5 dager med forhåndsbehandling) eller konvensjonell konvertering (minst 3 uker med forhåndsbehandling) ble anvendt. Det primære endepunktet for effekt (alle typer slag, forbigående iskemisk anfall, ikke-CNS systemisk emboli, myokardinfarkt og kardiovaskulær død) oppsto hos 5 pasienter (0,5 %) i rivaroksabangruppen (n = 978) og hos 5 pasienter (1,0 %) i VKA-gruppen (n = 492, relativ risiko 0,50; 95 % KI 0,15-1,73, modifisert ITT-populasjon). Det primære endepunktet for sikkerhet (kraftig blødning) oppsto hos 6 pasienter (0,6 %) og 4 pasienter (0,8 %) i henholdsvis rivaroksabangruppene (n = 988) og VKA-gruppene (n = 499), (relativ risiko 0,76; 95 % KI 0,21-2,67, sikkerhetspopulasjon). Denne eksplorative studien viste tilsvarende effekt og sikkerhet for behandlingsgruppene med rivaroksaban og VKA med hensyn til konvertering.

Pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som gjennomgår PCI med innsetting av stent

En randomisert, åpen, multisenterstudie (PIONEER AF-PCI) ble gjennomført med 2124 pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som gjennomgikk PCI med innsetting av stent for primær aterosklerotisk sykdom for å sammenligne sikkerheten ved to rivaroksaban-regimer og ett VKA-regime. Pasientene ble randomisert 1:1:1 til totalt 12 måneders behandling. Pasienter med slag eller TIA i anamnesen ble ekskludert.

Gruppe 1 fikk rivaroksaban 15 mg én gang daglig (10 mg én gang daglig for pasienter med kreatininclearance 30-49 ml/minutt) pluss en P2Y12-hemmer.

Gruppe 2 fikk rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig pluss dobbel platehemmende behandling (DAPT), dvs. klopido­grel 75 mg (eller alternativ P2Y12-hemmer) pluss lavdose acetylsalisylsyre (ASA) i 1, 6 eller 12 måneder, etterfulgt av rivaroksaban 15 mg (eller 10 mg for personer med kreatininclearance 30-49 ml/minutt) én gang daglig pluss lavdose ASA. Gruppe 3 fikk dosejustert VKA pluss DAPT i 1, 6 eller 12 måneder, etterfulgt av dosejustert VKA pluss lavdose ASA.

Det primære sikkerhetsendepunktet, klinisk signifikante blødningshendelser, oppstod hos 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) og 167 (24,0 %) personer i henholdsvis gruppe 1, gruppe 2 og gruppe 3 (henholdsvis HR 0,59; 95 % KI 0,47-0,76; p <0,001 og HR 0,63; 95 % KI 0,50-0,80; p <0,001). Det sekundære endepunktet (sammensatt av kardiovaskulære hendelser, kardiovaskulær død, myokardinfarkt eller hjerneslag) oppstod hos henholdsvis 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) og 36 (5,2 %) personer i henholdsvis gruppe 1, gruppe 2 og gruppe 3. Hvert av rivaroksaban-regimene viste signifikant reduksjon i klinisk signifikante blødningshendelser sammenlignet med VKA-regimet hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som gjennomgikk en PCI med innsetting av stent.

Hovedformålet med PIONEER AF-PCI var å vurdere sikkerheten. Data vedrørende effekt (inkludert tromboemboliske hendelser) hos denne populasjonen er begrenset.

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

Det kliniske studie-programmet for rivaroksaban ble utformet for å vise effekten av rivaroksaban ved start og fortsatt 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 fortsatt antikoagulasjonsbehandling 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 6) 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"), 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 hazardratio 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 hazardratio 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 6: 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 %)

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 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 7) 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 7: 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

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 8).

Tabell 8: 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 %)
Symptomatisk LE og DVT	1 (< 0.1 %)	2 (< 0.1 %)
Fatal LE/død der LE ikke kan utelukkes	15 (0.4 %)	13 (0.3 %)

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
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 9) 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 for 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 9: Effekt- og sikkerhetsresultater fra fase III Einstein Extension

Studiepopulasjon	1197 pasienter, fortsatt 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 (se tabell 10) 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 10: Effekt- og sikkerhetsresultater fra fase III Einstein Choice

Studiepopulasjon	3396 pasienter, fortsatt 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 (0.0 %)	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 stratifisert propensity score analyse ble brukt for å korrigere 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 av mer enn 40 000 pasienter uten krefthistorie fra fire land, ble rivaroksaban foreskrevet for behandling eller forebygging av DVT og PE. Hendelsesratene per 100 pasientår for symptomatiske/klinisk tydelige VTE/tromboemboliske hendelser som førte til sykehusinnleggelse varierte fra 0,64 (95 % KI 0,40 – 0,97) i Storbritannia til 2,30 (95 % KI 2,11 – 2,51) for Tyskland. Blødning som resulterte i sykehusinnleggelse forekom med 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 (0,75 %) – 0,46 % for blødning. urogenital blødning og 0,41 (95 % KI 0,31 - 0,54) for annen blødning.

Pediatrisk populasjon

Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos pediatriske pasienter

Totalt 727 barn med bekreftet akutt VTE, der 528 fikk rivaroksaban, ble studert i 6 åpne, pediatriske multisenterstudier. Kroppsvektjustert dosering hos pasienter fra nyfødt til under 18 år resulterte i rivaroksabaneksponering tilsvarende det som ble observert hos voksne DVT-pasienter behandlet med rivaroksaban 20 mg én gang daglig, som bekreftet i fase III-studien (se pkt. 5.2).

EINSTEIN Junior fase III-studien var en randomisert, aktiv-kontrollert, åpen, klinisk multisenterstudie med 500 pediatriske pasienter (i alderen nyfødt til < 18 år) med bekreftet akutt VTE. Det var 276 barn i alderen 12 til < 18 år, 101 barn i alderen 6 til < 12 år, 69 barn i alderen 2 til < 6 år og 54 barn i alderen < 2 år.

Indeks VTE ble klassifisert som enten sentralt venekateter-relatert VTE (CVC-VTE: 90/335 pasienter i rivaroksabangruppen, 37/165 pasienter i sammenligningsgruppen), cerebral vene- og sinusvenetrombose (CVST: 74/335 pasienter i rivaroksabangruppen, 43/165 pasienter i sammenligningsgruppen) og alle andre, inkludert DVT og LE (ikke-CVC-VTE; 171/335 pasienter i rivaroksabangruppen, 85/165 pasienter i sammenligningsgruppen). Den vanligste presentasjonen av indekstrombose hos barn i alderen 12 til < 18 år var ikke-CVC-VTE hos 211 (76,4 %); hos barn i alderen 6 til < 12 år og alderen 2 til < 6 år var CVST hos henholdsvis 48 (47,5 %) og 35 (50,7 %); og hos barn i alderen < 2 år var CVC-VTE hos 37 (68,5 %). Det var ingen barn < 6 måneder med CVST i rivaroksabangruppen. 22 av pasientene med CVST hadde infeksjon i sentralnervesystemet (13 pasienter i rivaroksabangruppen og 9 pasienter i sammenligningsgruppen).

VTE ble utløst av vedvarende, forbigående eller både vedvarende og forbigående risikofaktorer hos 438 (87,6 %) barn.

Pasienter som fikk initiell behandling med terapeutiske doser av UFH, LMWH eller fondaparinuks i minst 5 dager og ble randomisert 2:1 til å motta enten kroppsvektjusterte doser av rivaroksaban eller komparatorgruppe (hepariner, VKA) for en hovedstudiebehandlingsperiode på 3 måneder (1 måned

for barn < 2 år med CVC-VTE). Ved slutten av hovedstudiebehandlingsperioden ble bildediagnostikken som ble tatt ved baseline, gjentatt, hvis det var klinisk mulig. Studiebehandlingen kunne stoppes på dette tidspunktet eller fortsettes i opptil totalt 12 måneder (opptil 3 måneder for barn < 2 år med CVC-VTE) i henhold til legens skjønn.

Det primære endepunktet for effekt var symptomatisk tilbakevendende VTE. Det primære endepunktet for sikkerhet var sammensetningen av alvorlig blødning og klinisk relevant ikke-alvorlig blødning (CRNMB – Clinically Relevant Non-Major Bleeding). Alle effekt- og sikkerhetsutfall ble vurdert av en uavhengig komité blindet for behandlingstildeling. Effekt- og sikkerhetsresultater vises i tabell 11 og 12 nedenfor.

Tilbakevendende VTE-er forekom i rivaroksabangruppen hos 4 av 335 pasienter og i sammenligningsgruppen hos 5 av 165 pasienter. Sammensetningen av alvorlige blødninger og CRNMB ble rapportert hos 10 av 329 pasienter (3 %) behandlet med rivaroksaban og hos 3 av 162 pasienter (1,9 %) behandlet med komparator. Samlet klinisk fordel (symptomatisk tilbakevendende VTE pluss alvorlige blødningsepisoder) ble rapportert i rivaroksabangruppen hos 4 av 335 pasienter og i sammenligningsgruppen hos 7 av 165 pasienter. Normalisering av trombebyrden ved gjentatt avbildning forekom hos 128 av 335 pasienter med rivaroksabanbehandling og hos 43 av 165 pasienter i sammenligningsgruppen. Det var 119 (36,2 %) barn som fikk behandlingsrelaterte blødninger i rivaroksabangruppen og 45 (27,8 %) barn i sammenligningsgruppen.

Tabell 11: Effekresultater ved slutten av hovedbehandlingsperioden

Hendelse	Rivaroksaban N=335*	Komparator N=165*
Tilbakevendende VTE (primært endepunkt for effekt)	4 (1.2 %, 95 % CI 0.4 %-3.0 %)	5 (3.0 %, 95 % CI 1.2 %-6.6 %)
Sammensetning: Symptomatisk tilbakevendende VTE + asymptomatisk forverring på gjentatt avbildning	5 (1.5 %, 95 % CI 0.6 %-3.4 %)	6 (3.6 %, 95 % CI 1.6 %-7.6 %)
Sammensetning: Symptomatisk tilbakevendende VTE + asymptomatisk forverring + ingen forandring på gjentatt avbildning	21 (6.3 %, 95 % CI 4.0 %-9.2 %)	19 (11.5 %, 95 % CI 7.3 %-17.4 %)
Normalisering på gjentatt avbildning	128 (38.2 %, 95 % CI 33.0 %-43.5 %)	43 (26.1 %, 95 % CI 19.8 %-33.0 %)
Sammensetning: Symptomatisk tilbakevendende VTE + alvorlig blødning (samlet klinisk fordel)	4 (1.2 %, 95 % CI 0.4 %-3.0 %)	7 (4.2 %, 95 % CI 2.0 %-8.4 %)
Dødelig eller ikke-dødelig lungeemboli	1 (0.3 %, 95 % CI 0.0 %-1.6 %)	1 (0.6 %, 95 % CI 0.0 %-3.1 %)

*FAS= fullstendig analysesett, alle barn som ble randomisert

Tabell 12: Sikkerhetsresultater ved slutten av hovedbehandlingsperioden

Hendelse	Rivaroksaban N=329*	Komparator N=162*
Sammensetning: Alvorlig blødning + CRNMB (primært sikkerhetsutfall)	10 (3.0 %, 95 % CI 1.6 %-5.5 %)	3 (1.9 %, 95 % CI 0.5 %-5.3 %)
Alvorlig blødning	0 (0.0 %, 95 % CI 0.0 %-1.1 %)	2 (1.2 %, 95 % CI 0.2 %-4.3 %)
Alle behandlingsrelaterte blødninger	119 (36.2 %)	45 (27.8 %)

*SAF= sikkerhetsanalysesett, alle barn som ble randomisert og fikk minst 1 dose av studielegemidlet

Effekt- og sikkerhetsprofilen til rivaroksaban var hovedsakelig tilsvarende for den pediatriske populasjonen med VTE og den voksne populasjonen med DVT/LE. Andelen forsøkspersoner med alle typer blødninger var imidlertid høyere i den pediatriske populasjonen med VTE sammenlignet med den voksne populasjonen med DVT/LE.

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 Rivaroksaban 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

Følgende informasjon er basert på data innhentet hos voksne.

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.

På grunn av redusert absorpsjonsgrad er oral biotilgjengelighet 66 % for 20 mg tabletten i fastende tilstand. Når rivaroksaban 20 mg tabletter tas sammen med mat, er det sett en økning i gjennomsnittlig AUC på 39 %, sammenlignet med tablettinntak i fastende tilstand. Dette indikerer en nesten fullstendig absorpsjon og høy oral biotilgjengelighet.

Rivaroksaban 15 mg og 20 mg kapsler skal tas sammen med mat (se pkt. 4.2).

Rivaroksabans farmakokinetikk er nærmest lineær opp til ca. 15 mg én gang daglig i fastende tilstand. I mett tilstand viste rivaroksaban 10 mg, 15 mg og 20 mg tabletter doseproposjonalitet. Ved høyere doser rivaroksaban vises en oppløsningsbegrenset absorpsjon med nedsatt biotilgjengelighet og redusert absorpsjonshastighet ved økt dose. 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. En reduksjon i AUC og C_{max} på henholdsvis 29 % og 56 % sammenlignet med tabletter er rapportert når rivaroksaban granulat frigjøres i proksimal tyntarm. Eksponeringen er ytterligere redusert når rivaroksaban frigjøres i distal tyntarm 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.

Pediatrisk populasjon

Barn fikk rivaroksaban-tablett eller mikstur under eller rett etter amming eller matinntak og med en vanlig porsjon væske for å sikre pålitelig dosering hos barn. Som hos voksne absorberes rivaroksaban raskt etter oral administrering som tablett eller granulat til mikstur, suspensjon hos barn. Det ble ikke observert noen forskjell i absorpsjonsraten eller omfanget av absorpsjonen mellom tablett og granulat til mikstur, suspensjon. Det finnes ingen tilgjengelige PK-data etter intravenøs administrering til barn slik at den absolutte biotilgjengeligheten av rivaroksaban hos barn er ukjent. En reduksjon i den relative biotilgjengeligheten for økende doser (i mg/kg kroppsvekt) ble funnet, noe som antyder absorpsjonsbegrensninger for høyere doser, også ved inntak sammen med mat.

Rivaroksaban 20 mg kapsler bør tas ved amming eller sammen med mat (se pkt. 4.2).

Distribusjon

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

Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen tilgjengelige data om proteinbinding av rivaroksaban i plasma som er spesifikk for barn. Det finnes ingen tilgjengelige PK-data etter intravenøs administrering av rivaroksaban hos barn. V_{ss} estimert via populasjonsbasert PK-modellering hos barn (i alderen 0 til < 18 år) etter oral administrering av rivaroksaban, er avhengig av kroppsvekt og kan beskrives med en allometrisk funksjon, med et gjennomsnitt på 113 l for en forsøksperson med en kroppsvekt på 82,8 kg.

Biotransformasjon og eliminasjon

Hos voksne gjennomgår ca. 2/3 av rivaroksabandosen 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.

Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen tilgjengelige metabolismedata som gjelder spesifikt for barn. Det finnes ingen tilgjengelige PK-data etter intravenøs administrering av rivaroksaban til barn. Clearance estimert via populasjonsbasert PK-modellering hos barn (i alderen 0 til < 18 år) etter oral administrering av rivaroksaban, er avhengig av kroppsvekt og kan beskrives med en allometrisk funksjon, med et gjennomsnitt på 8 liter/time for en forsøksperson med en kroppsvekt på 82,8 kg. De geometriske gjennomsnittsverdiene for halveringstid for distribusjon ($t_{1/2}$) estimert via populasjonsbasert PK-modellering reduseres ved synkende alder og gikk fra 4,2 timer hos ungdom til ca. 3 timer hos barn i alderen 2-12 år ned til henholdsvis 1,9 og 1,6 timer hos barn i alderen 0,5- < 2 år og under 0,5 år.

Spesielle populasjoner

Kjønn

Hos voksne var det ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikk og farmakodynamikk mellom mannlige og kvinnelige pasienter. En eksplorativ analyse avdekket ikke relevante forskjeller i rivaroksabaneksponering mellom gutte- og jentebarn.

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

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

Hos barn er dosering av rivaroksaban basert på kroppsvekt. En eksplorativ analyse avdekket ikke relevant påvirkning ved undervekt eller fedme på rivaroksabaneksponering hos barn.

Interetniske forskjeller

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

En eksplorativ analyse avdekket ikke relevante interetniske forskjeller i rivaroksabaneksponering mellom japanske, kinesiske eller asiatiske barn utenfor Japan og Kina sammenlignet med den respektive totale pediatrike populasjonen.

Nedsatt leverfunksjon

Hos cirrhotiske voksne 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).

Ingen kliniske data er tilgjengelig hos barn med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos voksne var det 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).

Ingen kliniske data er tilgjengelige hos barn som er 1 år eller eldre med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (glomerulær filtrasjonsrate < 50 ml/minutt/1,73 m²).

Farmakokinetiske data hos pasienter

Hos pasienter som fikk 20 mg rivaroksaban én gang daglig til behandling av akutt DVT var den geometriske gjennomsnittskonsentrasjonen (90 % prediksjonsintervall) 2-4 timer og ca. 24 timer etter dosering (som tilsvarer cirka maksimum- og minimumskonsentrasjoner i doseringsintervallet) henholdsvis 215 (2-535) og 32 (6-239) mikrogram/liter.

Hos pediatrike pasienter med akutt VTE som fikk kroppsvektjustert rivaroksaban som førte til en eksponering tilsvarende voksne DVT-pasienter som mottok en daglig dose på 20 mg, er de geometriske gjennomsnittskonsentrasjonene (90 % intervall) ved intervaller mellom prøvetakingstidspunktene som tilsvarer cirka maksimums- og minimumskonsentrasjoner i doseringsintervallet, oppsummert i tabell 13.

Tabell 13: Statistikk, oppsummering (geometrisk gjennomsnitt (90 % intervall)) for steady-state plasmakonsentrasjoner (mikrogram/liter) av rivaroksaban etter doseringsregime og alder

Tidsintervaller								
o.d.	N	12-<18 år	N	6-<12 år				
2.5-4 timer etter dosering	171	241.5 (105-484)	24	229.7 (91.5-777)				
20-24 timer etter dosering	151	20.6 (5.69-66.5)	24	15.9 (3.42-45.5)				
b.i.d.	N	6-<12 år	N	2-<6 år	N	0.5-<2 år		
2.5-4 timer etter dosering	36	145.4 (46.0-343)	38	171.8 (70.7-438)	2	n.c.		
10-16 timer etter dosering	33	26.0 (7.99-94.9)	37	22.2 (0.25-127)	3	10.7 (n.c.-n.c.)		
t.i.d.	N	2-< 6 år	N	Fødsel-< 2 år	N	0.5-< 2 år	N	Fødsel-< 0.5 år
0.5-3 timer etter dosering	5	164.7 (108-283)	25	111.2 (22.9-320)	13	114.3 (22.9-346)	12	108.0 (19.2-320)
7-8 timer etter dosering	3	33.2 (18.7-99.7)	23	18.7 (10.1-36.5)	12	21.4 (10.5-65.6)	11	16.1 (1.03-33.6)

o.d. = én gang daglig, b.i.d. = to ganger daglig, t.i.d. = tre ganger daglig, n.c. = ikke beregnet (not calculated)

Verdier under nedre grense for kvantifisering (LLOQ) ble erstattet med 1/2 LLOQ for statistiske beregninger (LLOQ = 0,5 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 ved indikasjonen forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer 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.

Rivaroksaban ble testet i ungrøtter i inntil en behandlingsvarighet på 3 måneder som startet på dag 4 etter fødsel og viste en ikke-doserelatert økning i peri-insulare blødninger. Det ble ikke sett noe bevis på målorganspesifikk toksitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Innhold i kapsel

Maistivelse, pregelatinisert
Laktosemonohydrat
Natriumstivelseglykolat (type A)
Natriumlaurylsulfat
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Kapselskall

Jernoksid, rødt (E172)
Jernoksid, svart (E172)
Jernoksid, gult (E172)
Titandioksid (E171)

Gelatin

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

36 måneder

Oppløst kapselinnhold er stabil 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/PCTFE/PVC//Alu blisterpakninger som inneholder 10, 14, 15, 28, 30, 42, 45, 50, 56, 98 or 100 harde kapsler.

PVC/PCTFE/PVC//Alu perforerte endoseblisterpakninger som inneholder 10x1, 14 x1, 15 x1, 28 x1, 30 x1, 42 x1, 45 x1, 50 x1, 56 x1, 98 x1 or 100 x1 harde kapsler.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle krav.

Innholdet i kapslene suspenderes i vann og administreres via nasogastrisk sonde eller magesonde etter å ha bekreftet gastrisk plassering av sonden. Etterpå bør sonden skylles med vann. Siden absorpsjon til 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.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

21-14220

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. desember 2022
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

14.05.2024