

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg rivaroksaban.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 27,90 mg laktose (som monohydrat), se pkt. 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Lysegule, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med diameter på ca. 6,00 mm, merket med "IL4" på den ene siden og ingenting på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er 2,5 mg to ganger daglig.

- Akutt koronarsyndrom

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

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

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

- Koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom

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

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

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

- Akutt koronarsyndrom, koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom

Samtidig administrering med platehemmende behandling

Hos pasienter med en akutt trombotisk hendelse eller vaskulær prosedyre og behov for dobbel platehemmende behandling, bør fortsatt behandling med Rivaroxaban Accord 2,5 mg to ganger daglig vurderes avhengig av type hendelse eller prosedyre og platehemmende regime.

Sikkerhet og effekt av rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig i kombinasjon med dobbel platehemmende behandling er undersøkt hos pasienter

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

Glemt dose

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

Overgang fra vitamin K-antagonister (VKA) til rivaroksaban

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

Overgang fra rivaroksaban til vitamin K-antagonister (VKA)

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

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

Overgang fra parenterale antikoagulanter til rivaroksaban

Hos pasienter som samtidig får en parenteral antikoagulant, seponeres den parenterale antikoagulanten og rivaroksaban 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 rivaroksaban til parenterale antikoagulanter

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

Nedsatt leverfunksjon

Rivaroxaban Accord 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).

Eldre

Ingen dosejustering (se pkt. 4.4 og 5.2).

Risikoen for blødninger øker med alderen (se pkt. 4.4).

Kroppsvekt

Ingen dosejustering (se pkt. 4.4 og 5.2).

Kjønn

Ingen dosejustering (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

Rivaroxaban Accord er til oral bruk.

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

Knuste tabletter

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktiv klinisk signifikant blødning.

Lesjoner eller tilstander, dersom dette anses å være en betydelig risiko for alvorlig blødning. Dette kan omfatte nåværende eller nylig gastrointestinal 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 abnormaliteter.

Samtidig behandling med alle andre antikoagulanter, f.eks. ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinux etc.), orale antikoagulanter (warfarin, dabigatraneteksilat, apiksaban etc.), unntatt i spesielle tilfeller ved bytte av antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 4.2) eller når ufraksjonert heparin administreres i doser som er nødvendig for å holde sentralt vene- eller arteriekateter åpent (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling av akutt koronarsyndrom med platehemmende behandling hos pasienter med tidligere slag eller et forbigående iskemisk anfall (TIA) (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling av koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom med ASA hos pasienter med tidligere hemoragisk eller lakunært slag, eller ethvert slag i løpet av siste måned (se pkt. 4.4).

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

Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hos pasienter med akutt koronarsyndrom er effekt og sikkerhet av rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig undersøkt i kombinasjon med blodplatehemmerne ASA alene eller ASA pluss klopido­grel/tiklopidin. Hos pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom og som har høy risiko for iskemiske hendelser er effekt og sikkerhet av rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig undersøkt i kombinasjon med ASA.

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

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

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

Blødningsrisiko

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

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

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

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

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 rivaroksabaneksponering kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser, f.eks. ved overdosering og hastekirurgi (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt) kan plasmanivået av rivaroksaban være signifikant forhøyet (gjennomsnittlig 1,6 ganger), noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Rivaroxaban Accord 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).

Rivaroksaban skal brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-49 ml/minutt) som samtidig tar andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban (se pkt. 4.5).

Interaksjon med andre legemidler

Bruk av Rivaroxaban Accord anbefales ikke hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med azolantimykotika (som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) eller HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir). Disse virkestoffene er 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 (se pkt. 4.5).

Det må utvises forsiktighet ved samtidig behandling med legemidler som påvirker hemostasen, f.eks. ikke-steroidale antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), acetylsalisylsyre (ASA) og blodplateaggregasjonshemmere eller selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI). Til pasienter med risiko for ulcerøs gastrointestinal sykdom kan passende profylaktisk behandling vurderes (se pkt. 4.5 og 5.1). Pasienter behandlet med rivaroksaban og blodplatehemmere bør kun få samtidig behandling med NSAIDs dersom nytten er større enn risikoen for blødninger.

Andre risikofaktorer for blødning

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

- 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 refluksykdom)
- vaskulær retinopati
- bronkiektasi eller tidligere blødning i lungene

Det bør brukes med forsiktighet til pasienter med akutt koronarsyndrom og koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom:

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

Pasienter med kreft

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

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

Pasienter med kunstige klaffer

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

Pasienter med tidligere slag og/eller TIA

Pasienter med akutt koronarsyndrom

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

Pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom

Pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom som har hatt hemoragisk eller lakunært slag, eller et iskemisk ikke-lakunært slag i løpet av siste måned er ikke undersøkt (se pkt. 4.3). Pasienter med nylige revaskulariseringsprosedyrer i underekstremitet på grunn av symptomatisk perifer arteriesykdom med tidligere hjerneslag eller TIA ble ikke undersøkt. Behandling med rivaroksaban 2,5 mg bør unngås hos slike pasienter som får dobbel platehemmende behandling.

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-antagonist.

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 rivaroksaban 2,5 mg og blodplatehemmere.

Blodplateaggregasjonshemmere skal seponeres som anbefalt i preparatomtalen.

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 (se pkt. 5.2). Det eksakte tidspunktet for å oppnå en tilstrekkelig lav antikoagulanteffekt hos hver enkelt pasient er imidlertid ukjent.

Doseringsanbefalinger før og etter invasive prosedyrer og kirurgiske inngrep

Dersom det er behov for en invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep bør behandlingen med Rivaroxaban Accord 2,5 mg avbrytes minst 12 timer før inngrepet, dersom dette er mulig og basert på en klinisk vurdering av legen. Dersom pasienten skal gjennomgå elektiv kirurgi og antiblodplateeffekt

ikke er ønsket, skal blodplateaggregasjonshemmere seponeres som anvist i preparatomtalen. Dersom inngrepet ikke kan utsettes, skal økt blødningsrisiko vurderes mot behovet for rask utførelse av inngrepet.

Rivaroxaban Accord 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. 5.1 og 5.2).

Hudreaksjoner

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

Informasjon om hjelpestoffer

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

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

CYP3A4- og P-gp-hemmere

Samtidig administrering av rivaroksaban og ketokonazol (400 mg én gang daglig) eller ritonavir (600 mg to ganger daglig) økte 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. Bruk av rivaroksaban anbefales derfor ikke 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 2 ganger daglig) f.eks., vurdert som en sterk hemmer av CYP3A4 og en moderat hemmer av P-gp, økte rivaroksabans gjennomsnittlige 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.

Antikoagulanter

Etter samtidig administrering av enoksaparin (40 mg enkeltdose) og rivaroksaban (10 mg enkeltdose), ble det observert en additiv effekt på anti-faktor Xa-aktiviteten uten noen tilleggseffekter på koagulasjonsprøver (PT, aPTT). Enoksaparin påvirket ikke rivaroksabans farmakokinetikk. På grunn av den økte blødningsrisikoen må det utvises forsiktighet hvis pasienten samtidig behandles med andre antikoagulanter (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. Ingen klinisk relevant interaksjon med mat er observert (se pkt. 4.2).

Laboratorieparametere

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerhet og effekt av rivaroksaban har ikke blitt fastslått hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). På grunn av mulige reproduksjonstoksiske effekter, blødningsrisiko og funn som viser at rivaroksaban passerer placenta, er 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 bør ikke kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

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

Indikasjon	Antall pasienter*	Total døgndose	Maksimal behandlingsvarighet
Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi	6097	10 mg	39 dager
Forebygging av VTE hos klinisk syke pasienter	3997	10 mg	39 dager
Behandling av dyp venetrombose (DVT), lungeemboli (LE) og forebygging av tilbakefall	6790	Dag 1-21: 30 mg Dag 22 osv.: 20 mg Etter minst 6 måneder: 10 mg eller 20 mg	21 måneder
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos nyfødte født på termin, og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	329	Dose justert etter kroppsvekt for å oppnå en tilsvarende eksponering som det som er observert hos voksne behandlet for DVT med 20 mg rivaroksaban én gang daglig	12 måneder
Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	7750	20 mg	41 måneder
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	10 225	Henholdsvis 5 mg eller 10 mg administrert samtidig med enten ASA eller ASA samt 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
	3256**	5 mg administrert samtidig med ASA	42 måneder

* Pasienter som er eksponert for minst én dose rivaroksaban

** Fra VOYAGER PAD-studien

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

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

Indikasjon	Enhver blødning	Anemi
Forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi	6,8 % av pasientene	5,9 % av pasientene
Forebygging av VTE hos klinisk syke pasienter	12,6 % av pasientene	2,1 % av pasientene
Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall	23 % av pasientene	1,6 % av pasientene
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos 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 organklassesystem (MedDRA) og etter frekvens.

Frekvenser er definert som:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ 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-studier med pediatriske pasienter

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
Anemi (inkl. respektive laboratorieparametere)	Trombocytose (inkl. økt blodplatetall) ^A , trombocytopeni			
Forstyrrelser i immunsystemet				

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
	Allergisk reaksjon, allergisk dermatitt, angioødem og allergisk ødem		Anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk	
Nevrologiske sykdommer				
Svimmelhet, hodepine	Cerebral og intrakraniell blødning, synkope			
Øyesykdommer				
Øyeblikninger (inkl. konjunktival-blødning)				
Hjertesykdommer				
	Takykardi			
Karsykdommer				
Hypotensjon, hematom				
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
Epistaksis, hemoptyse			Eosinofil pneumoni	
Gastrointestinale sykdommer				
Gingivalblødning, blødning i gastrointestinaltraktus (inkl. rektal blødning), gastrointestinale og abdominale smerter, dyspepsi, kvalme, obstipasjon ^A , diaré, oppkast ^A	Munntørrehet			
Sykdommer i lever og galleveier				
Forhøyede transaminaser	Nedsatt leverfunksjon, forhøyet bilirubin, forhøyet alkalisk fosfatase i blodet ^A , forhøyet GGT ^A	Gulsott, forhøyet konjugert bilirubin, (med eller uten samtidig forhøyet ALAT), kolestase, hepatitt (inkludert hepatocellulær skade)		
Hud- og underhudssykdommer				
Pruritus (inkl. mindre vanlige tilfeller av generalisert pruritus), utslett, ekkymose, kutan og subkutan blødning	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, DRESS-syndrom	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Smerter i ekstremiteter ^A	Hemartrose	Muskelblødning		Kompartmentsyndrom sekundært til en blødning
Sykdommer i nyre og urinveier				
Blødninger i urogenitaltraktus (inkl. hematuri og menoragi ^B), nedsatt nyrefunksjon (inkl. forhøyet kreatinin i blod, forhøyet urea i blod)				Nyresvikt/akutt nyresvikt sekundært til en blødning som er tilstrekkelig til å forårsake hypoperfusjon, antikoagulantrelatert nefropati
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- og kneprotesekirurgi
- B: Observert som svært vanlig ved behandling av dyp venetrombose, lungeemboli og forebygging av tilbakefall hos kvinner <55 år
- C: Observert som mindre vanlige ved forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom (etter perkutan koronarintervensjon)
- * En forhåndsspesifisert selektiv tilnærming til bivirkningsregistreringen ble brukt i utvalgte fase III-studier. Forekomsten av bivirkninger økte ikke og ingen nye bivirkninger ble identifisert etter analyse av disse studiene.

Beskrivelse av enkelte bivirkninger

På grunn den farmakologiske virkningsmekanismen kan bruk av rivaroksaban være forbundet med økt risiko for skjult eller synlig blødning fra alt vev eller organer, noe som kan føre til posthemoragisk anemi. Tegn, symptomer og alvorlighetsgrad (inkludert dødelig utgang) vil variere i forhold til lokalisering, grad eller omfang av blødningen og/eller anemien (se pkt. 4.9 "Behandling av blødninger"). I de kliniske studiene 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.

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"). Pga. begrenset absorpsjon forventes maksimal effekt og ingen ytterligere økning i gjennomsnittlig plasmaeksposering ved supratherapeutiske doser på 50 mg rivaroksaban eller høyere. Et spesifikt reverseringsmiddel (andeksanet alfa) som motvirker rivaroksabans farmakodynamiske effekter er tilgjengelig (se preparatomtalen for andeksanet alfa).
Bruk av medisinsk kull for å redusere absorpsjonen ved overdosering med rivaroksaban kan overveies.

Behandling av blødninger

Dersom en blødningskomplikasjon oppstår hos en pasient som får rivaroksaban, skal neste administrering av rivaroksaban utsettes eller behandlingen seponeres, etter behov. Rivaroksaban har en halveringstid på ca. 5-13 timer (se pkt. 5.2). Behandling skal tilpasses individuelt ut fra alvorlighetsgrad og lokalisering av blødningen. Eget symptomatisk behandling kan brukes ved behov, f.eks. mekanisk kompresjon (f.eks. ved alvorlig epistaksis), kirurgiske prosedyrer for blødningskontroll, væskebehandling og hemodynamisk støtte, blodprodukter (pakke 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 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 personer som får rivaroksaban. Anbefalingen er også basert på begrensede prekliniske data. Gjentatt dosering av rekombinant faktor VIIa skal vurderes og titreres avhengig av forbedringer i blødningsstatus. Avhengig av tilgjengelighet lokalt, bør konsultasjon med 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 personer som får rivaroksaban. Det er verken vitenskapelig rasjonale for nytten av eller erfaring med bruk av det systemiske hemostatikumet desmopressin hos personer som får rivaroksaban. På grunn av den høye graden av plasmaproteinbinding er rivaroksaban antagelig ikke dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, direkte faktor Xa-hemmere, ATC-kode: 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 antikoagulanter. I en klinisk farmakologisk studie ble farmakodynamikken ved reversering av rivaroksaban undersøkt hos friske frivillige voksne ($n = 22$) ved å vurdere effektene av enkeltdoser (50 IE/kg) av to ulike typer PCC, en PCC med 3 faktorer (faktorene II, IX og X) og en PCC med 4 faktorer (faktorene II, VII, IX og X). PCC med 3 faktorer reduserte gjennomsnittlig PT-verdier for neoplastin med ca. 1,0 sekund i løpet av 30 minutter, sammenlignet med en reduksjon på ca. 3,5 sekunder for PCC med 4 faktorer. I motsetning til dette hadde PCC med 3 faktorer en større og raskere total effekt på reversering av endringene i dannelsen av endogent trombin, sammenlignet med PCC med 4 faktorer (se pkt. 4.9). Aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) og HepTest er også doseavhengig forlenget, men anbefales imidlertid ikke til vurdering av den farmakodynamiske effekten av rivaroksaban. Koagulasjonsparametere trenger ikke overvåkes som klinisk rutine under behandling med rivaroksaban. Dersom klinisk indisert kan imidlertid rivaroksabannivåer måles ved hjelp av kalibrerte kvantitative anti-faktor Xa-tester (se pkt. 5.2).

Klinisk effekt og sikkerhet

Akutt koronarsyndrom

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

Både regimer med 2,5 mg rivaroksaban to ganger daglig og 5 mg rivaroksaban to ganger daglig reduserte insidensen av kardiovaskulære hendelser ytterligere i forhold til standard platehemmende behandling. 2,5 mg to ganger daglig reduserte mortalitet og det er bevis for at den laveste dosen ga lavere blødningsrisiko. Derfor er 2,5 mg rivaroksaban to ganger daglig administrert sammen med acetylsalisylsyre (ASA) alene eller med ASA samt klopidogrel eller tiklopidin anbefalt for å forebygge

aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter etter en hendelse med akutt koronarsyndrom med forhøyde biomarkører for hjertet.

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

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

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

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

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

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

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

* statistisk overlegen

** nominelt signifikant

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

Studiepopulasjon	Pasienter med nylig akutt koronarsyndrom som fikk PCI ^{a)}	
Behandlingsdose	Rivaroksan 2,5 mg, to ganger daglig, N = 3114 n (%) HR (95 % KI) p-verdi ^{b)}	Placebo N = 3096 n (%)
Kardiovaskulær død, myokardinfarkt eller slag	153 (4,9 %) 0,94 (0,75, 1,17) p = 0,572	165 (5,3 %)
Kardiovaskulær død	24 (0,8 %) 0,54 (0,33, 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Alle dødsårsaker	31 (1,0 %) 0,64 (0,41, 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)
Myokardinfarkt	115 (3,7 %) 1,03 (0,79, 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)
Slag	27 (0,9 %) 1,30 (0,74, 2,31) p = 0,360	21 (0,7 %)
Stenttrombose	47 (1,5 %) 0,66 (0,46, 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

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

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

** nominelt signifikant

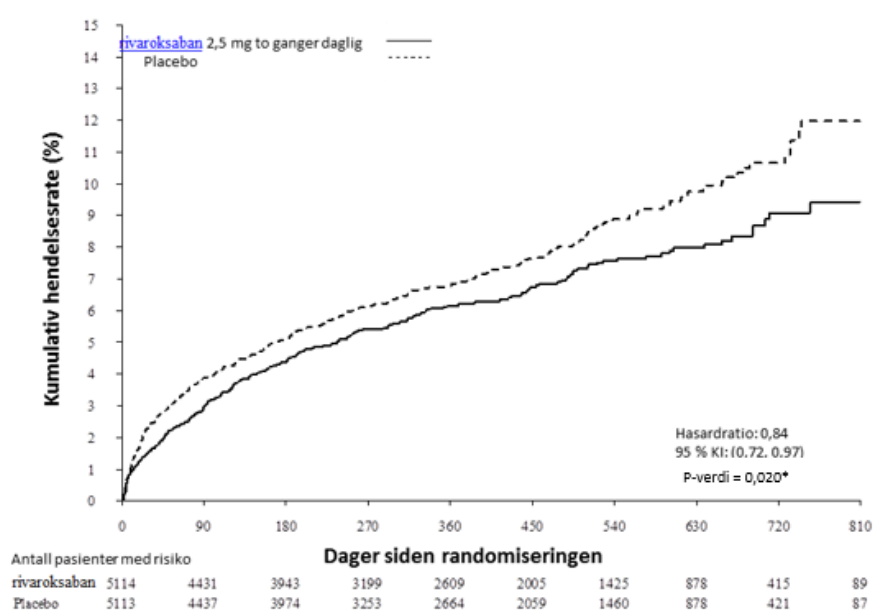
Tabell 6: Sikkerhetsresultater fra fase III ATLAS ACS 2 TIMI 51

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

a) sikkerhetspopulasjon, som får behandling b) vs. placebo; Log-Rank p-verdi

* statistisk signifikant

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



Koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Tabell 7 Effekteresultater fra fase III COMPASS

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

a) "intention to treat"-analysesett, primæranalyser

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

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

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

Tabell 8: Sikkerhetsresultater fra fase III COMPASS

Studiepopulasjon	Pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom ^{a)}		
Behandlingsdose	Rivaroksaban 2,5 mg 2 ganger daglig i kombinasjon med ASA 100 mg én gang daglig, N = 9152 n (kumulativ risiko %)	ASA 100 mg én gang daglig N = 9126 n (kumulativ risiko %)	Hasardratio (95 % KI) p-verdi ^{b)}
Alvorlig blødning iht. modifiserte ISTH-kriterier	288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	1,70 (1,40;2,05) p < 0,00001
- Blødningsepisoder med dødelig utfall	15 (0,2 %)	10 (0,2 %)	1,49 (0,67;3,33) p = 0,32164
- Symptomatisk blødning i kritiske organer (uten dødelig utfall)	63 (0,9 %)	49 (0,7 %)	1,28 (0,88;1,86) p = 0,19679

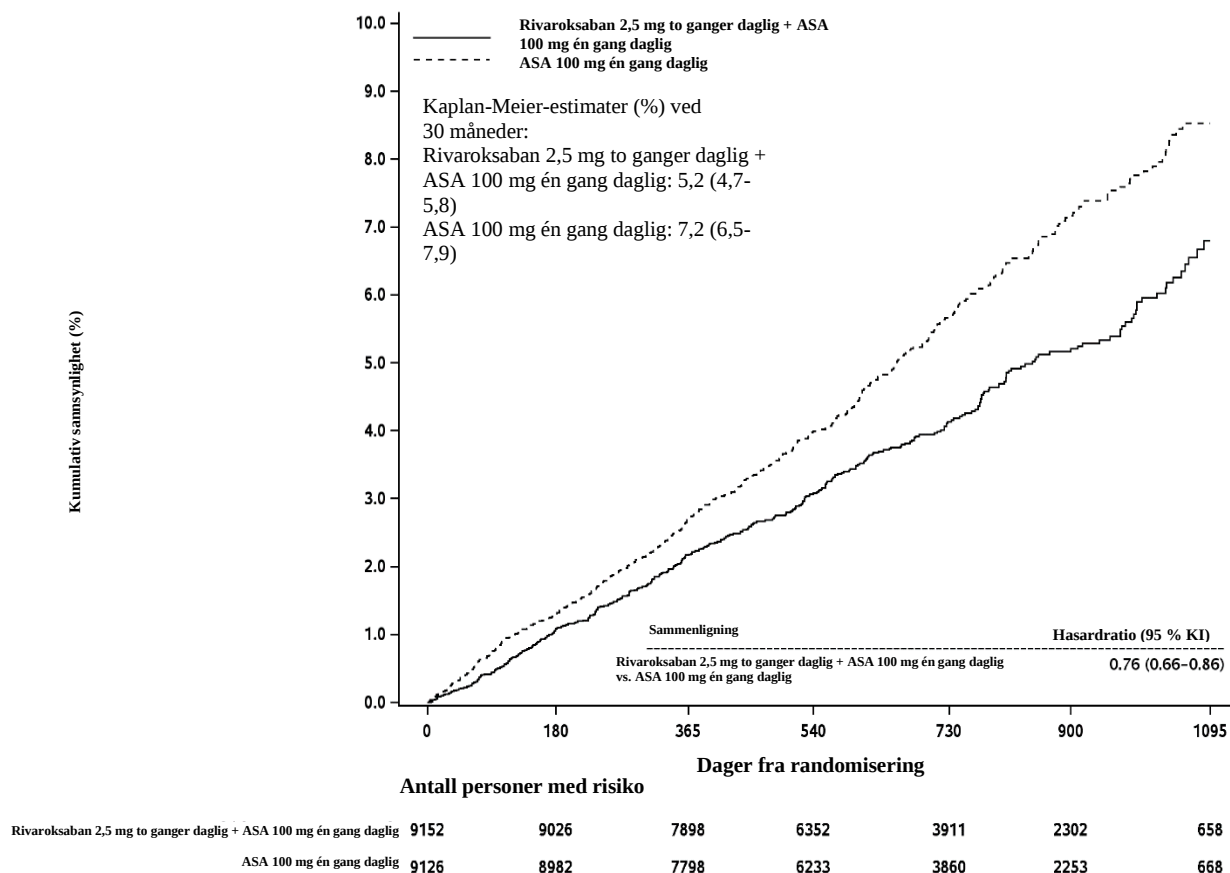
Studiepopulasjon	Pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom ^{a)}		
Behandlingsdose	Rivaroksaban 2,5 mg 2 ganger daglig i kombinasjon med ASA 100 mg én gang daglig, N = 9152 n (kumulativ risiko %)	ASA 100 mg én gang daglig N = 9126 n (kumulativ risiko %)	Hasardratio (95 % KI) p-verdi ^{b)}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

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

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

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

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



KI: konfidensintervall

Pasienter med nylig revaskulariseringsprosedyre i underekstremitet på grunn av symptomatisk perifer arteriesykdom

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

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

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

Median tid fra indeksrevaskulariseringsprosedyre til studiestart var 5 dager i den totale befolkningen

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

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

De sekundære endepunktene for effekt ble testet i en forhåndsspesifisert, hierarkisk rekkefølge (se tabell 9).

Tabell 9: Effektresultater fra fase III VOYAGER PAD

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

^{a)} "intention-to-treat"-analysesett, primæranalyser; evaluert av en uavhengig klinisk evalueringskomité

^{b)} sammensatt av myokardinfarkt, iskemisk slag, kardiovaskulær død (kardiovaskulær død og ukjent dødsårsak), akutt iskemi i ekstremitet og større amputasjon av vaskulær etiologi

^{c)} kun den første forekomsten av utfallshendelsen under analyse innenfor datarammen for et emne blir vurdert

^{d)} HR (95% KI) er basert på Cox proporsjonal hasardmodell stratifisert etter prosedyretype og bruk av klopidogetrel med behandling som eneste kovariat.

^{e)} Ensidig p-verdi er basert på log-rank-test stratifisert etter fremgangsmåte og bruk av klopidogetrel med behandling som faktor.

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

* Reduksjonen i effektutfallet var statistisk overlegent.

KI: konfidensintervall

Tabell 10: Sikkerhetsresultater fra fase III VOYAGER PAD

Studiepopulasjon	Pasienter med nylig revaskulariseringsprosedyre i underekstremitet på grunn av symptomatisk perifer arteriesykdom ^{a)}		
Behandlingsdose	Rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig i kombinasjon med ASA 100 mg én gang daglig N = 3256 n (kumulativ risiko %) ^{b)}	ASA 100 mg én gang daglig N = 3248 n (kumulativ risiko %) ^{b)}	Hasardratio (95 % KI) ^{c)} p-verdi ^{d)}
Større blødningstilfelle, klassifisert etter TIMIkriteriene (CABG / ikke-CABG)	62 (1,9 %)	44 (1,4 %)	1,43 (0,97;2,10) p = 0,0695
- Blødning med dødelig utfall	6 (0,2 %)	6 (0,2 %)	1,02 (0,33;3,15)
- Intrakraniell blødning	13 (0,4 %)	17 (0,5 %)	0,78 (0,38;1,61)
- Synlig blødning forbundet med fall i Hb $\geq$ 5 g/dl / Hct $\geq$ 15 %	46 (1,4 %)	24 (0,7 %)	1,94 (1,18;3,17)
Alvorlig blødning iht. ISTH-kriterier	140 (4,3%)	100 (3,1 %)	1,42 (1,10;1,84) p = 0,0068
- Blødning med dødelig utfall	6 (0,2 %)	8 (0,2 %)	0,76 (0,26;2,19)
- Ikke-dødelig, kritisk organblødning	29 (0,9 %)	26 (0,8 %)	1,14 (0,67;1,93)
ISTH-klinisk relevant ikke-alvorlig blødning	246 (7,6 %)	139 (4,3 %)	1,81 (1,47;2,23)

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

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

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

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

Pasienter med koronar arteriesykdom og hjertesvikt

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

Pasientene måtte ha hatt symptomatisk hjertesvikt i minst 3 måneder og venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) på $\leq$ 40 % innen ett år etter inkludering i studien. Ved baseline var median ejeksjonsfraksjon 34 % (IQR: 28 %-38 %) og 53 % av pasientene hadde NYHA klasse III eller IV. Den primære effektanalysen (dvs. sammensatt av dødelighet uansett årsak, myokardinfarkt eller slag) viste ingen signifikant forskjell mellom gruppen som fikk rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig og placebogruppen med HR=0,94 (95 % KI 0,84 – 1,05), p=0,270. For dødelighet uansett årsak var det ingen forskjell mellom rivaroksaban og placebo med hensyn til antall hendelser (hendelsesrate per 100 pasientår; 11,41 vs. 11,63, HR: 0,98; 95 % KI: 0,87 til 1,10; p=0,743). Hendelsesratene for myokardinfarkt per 100 pasientår (rivaroksaban vs placebo) var 2,08 vs 2,52 (HR 0,83; 95 % KI: 0,63 til 1,08; p=0,165) og for slag var hendelsesratene per 100 pasientår 1,08 vs 1,62 (HR: 0,66; 95 % KI: 0,47 til 0,95; p=0,023). Det viktigste resultatet med hensyn til sikkerhet (dvs. sammensatt av fatal blødning eller blødning inn i et kritisk kroppshulrom med potensial for varig funksjonsnedsettelse), forekom hos 18 (0,7 %) pasienter i behandlingsgruppen med rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig og hos 23 (0,9 %) pasienter i placebogruppen, henholdsvis (HR=0,80; 95 % KI 0,43 – 1,49; p=0,484). Det var en statistisk

signifikant økning i henhold til ISTH for større blødninger i rivaroksabangruppen sammenlignet med placebo (hendelsesrate per 100 pasientår: 2,04 vs 1,21, HR 1,68; 95 % KI: 1,18 til 2,39; $p=0,003$). Hos pasienter med mild og moderat hjertesvikt, var behandlingseffektene for denne undergruppen i COMPASS-studien tilsvarende behandlingseffektene for hele studiepopulasjonen (se avsnittet «Koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom»).

Pasienter med høy risiko for trippel-positiv antifosfolipidsyndrom

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

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referanselegemidlet som inneholder rivaroksaban i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved forebygging av tromboemboliske hendelser (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Rivaroksaban absorberes raskt med maksimumskonsentrasjoner (C_{max}) 2-4 timer etter tablettinntak. Oral absorpsjon av rivaroksaban er nesten fullstendig og oral biotilgjengelighet er høy (80-100 %) for tablettedosen på 2,5 mg og 10 mg, uavhengig av om dosen tas på fastende eller ikke-fastende mage. Matinntak påvirker ikke AUC eller C_{max} ved dosene 2,5 mg og 10 mg rivaroksaban. Rivaroksaban tabletter på 2,5 mg og 10 mg kan tas med eller uten mat.

Rivaroksabans farmakokinetikk er nærmest lineær opp til ca. 15 mg én gang daglig. Ved høyere doser rivaroksaban vises en oppløsningsbegrenset absorpsjon med nedsatt biotilgjengelighet og redusert absorpsjonshastighet ved økt dose. Dette er mer tydelig ved faste enn etter matinntak. Variasjonen i rivaroksabans farmakokinetikk er moderat med interindividuell variasjon (CV %) i området 30-40 %. Absorpsjon av rivaroksaban er avhengig av hvor i gastrointestinaltrakten det frigjøres. Sammenlignet med tabletter sees en reduksjon i AUC og C_{max} på henholdsvis 29 % og 56 % når rivaroksaban granulat frigjøres i proksimal tynntarm. Eksponeringen er ytterligere redusert når rivaroksaban frigjøres i distal tynntarm eller i oppadstigende tykktarm. Administrering av rivaroksaban utenfor magesekken bør derfor unngås da dette kan føre til redusert absorpsjon og tilsvarende redusert eksponering for rivaroksaban. Biotilgjengelighet (AUC og C_{max}) for 20 mg rivaroksaban administrert oralt som en hel tablett er tilsvarende som for en knust tablett blandet i eplepuré, eller løst opp i vann og administrert via magesonde etterfulgt av et flytende måltid. Ut fra den forutsigbare, doseproposjonale farmakokinetiske profilen for rivaroksaban gjelder sannsynligvis resultatene for biotilgjengelighet i denne studien også for lavere rivaroksabandoser.

Distribusjon

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

Biotransformasjon og eliminasjon

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

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

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

Spesielle populasjoner

Kjønn

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

Eldre

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

Forskjellige vekt kategorier

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

Interetniske forskjeller

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Hemmingen av faktor Xa-aktivitet var økt med en faktor på 2,6 hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske frivillige. Forlengelse av PT var økt på lignende måte med en faktor på 2,1. Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon var mer følsomme for rivaroksaban, noe som resulterte i en brattere kurve i forholdet PK/PD mellom konsentrasjon og PT.

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

Nedsatt nyrefunksjon

Det var en økning i rivaroksabannivået som korrelerte med den nedsatte nyrefunksjonen målt ved kreatininclearance. Hos personer med lett (kreatininclearance 50-80 ml/minutt), moderat (kreatininclearance 30-49 ml/minutt) og alvorlig (kreatininclearance 15-29 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon var plasmakonsentrasjonene av rivaroksaban (AUC) økt henholdsvis 1,4, 1,5 og

1,6 ganger. Tilsvarende økninger i farmakodynamiske effekter var mer uttalte. Hos personer med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon var den generelle hemmingen av faktor Xa-aktivitet økt med en faktor på henholdsvis 1,5, 1,9 og 2,0 sammenlignet med friske frivillige. Forlengelsen av PT var tilsvarende økt med en faktor på henholdsvis 1,3, 2,2 og 2,4. Det foreligger ingen data fra pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt.

På grunn av den høye plasmaproteinbindingen er rivaroksaban antagelig ikke dialyserbart.

Bruk hos pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt anbefales ikke. Rivaroksaban skal brukes med forsiktighet hos pasienter med kreatininclearance 15-29 ml/minutt (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske data hos pasienter

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

Forholdet farmakokinetikk/farmakodynamikk

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

Pediatrisk populasjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat

Krysskarmellosenatrium (E468)
Natriumlaurylsulfat (E487)
Hypromellose 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
Silika, kolloidal vannfri (E551)
Magnesiumstearat (E572)

Filmdrasjering:

Makrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Titandioksid (E171)
Jernoksid, gult (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Knuste tabletter

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gjennomsiktige blistere av PVC/aluminium i esker med 28, 56, 98, 100, 168 eller 196 filmdrasjerte tabletter eller perforerte endoseblistere med 10 x 1 eller 100 x 1 tabletter.

HDPE-boks med hvitt, ugjennomsiktig, barnesikkert lokk av polypropylen og innvendig induksjonsforsegling. Pakningsstørrelse på 30 eller 90 filmdrasjerte tabletter.

HDPE-boks med hvitt, ugjennomsiktig, gjenget skrulokk av polypropylen og innvendig induksjonsforsegling. Pakningsstørrelse på 500 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Knuste tabletter

Rivarokسابantabletter kan knuses og suspenderes i 50 ml vann og administreres via nasogastrisk sonde eller magesonde etter å ha bekreftet gastrisk plassering av sonden. Etterpå bør sonden skylles med vann.

Siden rivaroksabanasorpsjon er avhengig av hvor virkestoffet frigjøres, skal administrering av rivaroksabana distalt for magen unngås, da dette kan føre til redusert absorpsjon og dermed redusert eksponering for virkestoffet. Enteral mating er ikke nødvendig umiddelbart etter administrering av tablettene på 2,5 mg.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039

Spania

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1488/001-011

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. november 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg rivaroksaban.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 27,90 mg laktose (som monohydrat), se pkt. 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Lyserosa til rosa, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med diameter på ca. 6,00 mm, merket med "IL1" på den ene siden og ingenting på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

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

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

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

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

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

Anbefalt dose ved oppstart av behandling av akutt DVT eller LE er 15 mg to ganger daglig de første 3 ukene, deretter 20 mg én gang daglig ved 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 forebygging med Rivaroxaban Accord 10 mg én gang daglig, bør en dose på rivaroksaban 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 Accord til behandling av DVT/LE.

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

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

Overgang fra vitamin K-antagonister (VKA) til rivaroksaban

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

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

Overgang fra rivaroksaban til vitamin K-antagonister (VKA)

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

Ved overgang fra rivaroksaban til VKA, bør VKA gis samtidig inntil INR er $\geq 2,0$.

I de første to dagene i overgangsperioden bør standard initiell VKA-dosering benyttes, etterfulgt av VKA-dosering i henhold til INR-testing. Mens pasientene bruker både rivaroksaban og VKA bør INR ikke testes før det har gått minst 24 timer siden forrige dose, men før neste dose med rivaroksaban. Så snart Rivaroxaban Accord er seponert kan pålitelig INR-testing tidligst utføres 24 timer etter den siste dosen (se pkt. 4.5 og 5.2)

Overgang fra parenterale antikoagulanter til rivaroksaban

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

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

Nedsatt leverfunksjon

Rivaroxaban Accord 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).

Eldre

Ingen dosejustering (se pkt. 5.2)

Kroppsvekt

Ingen dosejustering (se pkt. 5.2)

Kjønn

Ingen dosejustering (se pkt. 5.2)

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

Rivaroxaban Accord er til oral bruk.

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

Knuste tabletter

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktiv klinisk signifikant blødning.

Lesjoner eller tilstander, dersom dette anses å være en betydelig risiko for alvorlig blødning. Dette kan omfatte nåværende eller nylig gastrointestinal ulcusykdom, eksisterende ondartede svulster med høy risiko for blødning, nylig skade i hjerne eller rygggrad, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, rygggrad eller øyeregion, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter.

Samtidig behandling med alle andre antikoagulanter, f.eks. ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinuxs 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 for andre antikoagulantia, skal pasienter som bruker Rivaroxaban Accord observeres nøye for tegn på blødning. Det er anbefalt å bruke det med forsiktighet ved tilstander med økt risiko for blødning. Administrering av Rivaroxaban Accord 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 (pkt. 4.8). Hos pasienter som får rivaroksaban for forebygging av VTE etter elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi, kan dette gjøres ved regelmessig klinisk undersøkelse av pasientene, nøye observasjon av operasjonssåret med ev. drenasje og regelmessig måling av hemoglobin.

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

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 rivaroksabaneksponering kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser, f.eks. ved overdosering og hastekirurgi (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt) kan plasmanivået av rivaroksaban være signifikant forhøyet (gjennomsnittlig 1,6 ganger), noe som kan føre til økt blødningsrisiko.

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

Interaksjon med andre legemidler

Rivaroxaban Accord 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 (se pkt. 4.5).

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

Andre risikofaktorer for blødning

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

- 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 tumorplassering, antineoplastisk behandling og sykdomsstadium. Tumorer i mage-tarmkanalen eller urogenitalsystemet har vært assosiert med en økt risiko for blødning under behandling med rivaroksaban.

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

Pasienter med kunstige klaffer

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

Hoftefrakturkirurgi

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

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

Rivaroxaban Accord 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.

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-antagonist.

Spinal-/epiduralanestesi eller -punksjon

Når nevroaksial anestesi (spinal-/epiduralanestesi) eller spinal-/epiduralpunksjon brukes, har pasienter som behandles med antitrombotiske midler til forebygging av tromboemboliske komplikasjoner, risiko for å utvikle epiduralt eller spinalt hematoma som kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Risikoen for slike hendelser kan øke ved postoperativ bruk av inneliggende epiduralkatetre eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen. Risikoen kan også øke ved traumatisk eller gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasientene må overvåkes hyppig med tanke på tegn og symptomer på nedsatt nevrologisk funksjon (f.eks. nummenhet eller svakhet i bena, tarm- eller blæredysfunksjon). Ved nevrologisk utfall er rask diagnostisering og behandling nødvendig. Før nevroaksial intervensjon må legen veie de potensielle fordelene opp mot risiko hos antikoagulerende pasienter og hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse. For å redusere mulig risiko for blødninger som er forbundet med samtidig bruk av rivaroksaban og nevroaksial anestesi (epidural/spinal) 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 (se pkt. 5.2). Det bør gå minst 18 timer etter siste administrering av rivaroksaban før et epiduralkateter fjernes. Etter at kateteret er fjernet, bør det gå minst 6 timer før administrering av den neste rivaroksabandosen. Ved traumatisk punksjon må administrering av rivaroksaban utsettes i 24 timer.

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

Dersom det er behov for en invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep bør behandlingen med Rivaroxaban Accord 10 mg avbrytes minst 24 timer før inngrepet, dersom dette er mulig og basert på en klinisk vurdering av legen. Dersom inngrepet ikke kan utsettes, skal økt blødningsrisiko vurderes mot behovet for rask utførelse av inngrepet. Rivaroxaban Accord bør gjenopptas så snart som mulig etter den invasive prosedyren eller det kirurgiske inngrepet, dersom den kliniske situasjonen tillater dette og tilstrekkelig hemostase er etablert, noe som bestemmes av behandlende lege (se pkt. 5.2).

Eldre pasienter

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

Hudreaksjoner

Alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom) er rapportert etter

markedsføring i forbindelse med bruk av rivaroksaban (se pkt. 4.8). Pasientene ser ut til å ha høyest risiko for å få disse reaksjonene tidlig i behandlingen: I de fleste tilfellene oppstår reaksjonene i løpet av de første ukene med behandling. Rivaroksaban bør seponeres umiddelbart ved tegn på alvorlig hudutslett (f.eks. utslett som sprer seg, hissig utslett og/eller blemmer), eller andre tegn på overfølsomhet som oppstår sammen med lesjoner på slimhinnene.

Informasjon om hjelpestoffer

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

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

CYP3A4- og P-gp-hemmere

Samtidig administrering av rivaroksaban og ketokonazol (400 mg én gang daglig) eller ritonavir (600 mg to ganger daglig) økte 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, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol eller HIV-proteasehemmere. Disse virkestoffene er sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp (se pkt. 4.4).

Virkestoffer som er sterke hemmere av bare én av rivaroksabans eliminasjonsveier, enten CYP3A4 eller P-gp, forventes å øke plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban i mindre grad. Klaritromycin (500 mg 2 ganger daglig) f.eks., vurdert som en sterk hemmer av CYP3A4 og en moderat hemmer av P-gp, økte rivaroksabans gjennomsnittlige 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/blodplateaggregasjonshekkere

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

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

Klopidogrel (300 mg initialdose etterfulgt av 75 mg vedlikeholdsdose) viste ingen farmakokinetisk interaksjon med rivaroksaban (15 mg), 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 blodplateaggregasjonshekkere, da disse legemidlene vanligvis øker blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

SSRI/SNRI

Som for andre antikoagulanter, finnes det en mulighet for at pasienter har økt risiko for blødninger ved samtidig bruk av SSRI eller SNRI, på grunn av effekten disse er rapportert å ha på blodplater. Ved samtidig bruk i 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.

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

Laboratorieparametere

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerhet og effekt av rivaroksaban har ikke blitt fastslått hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). På grunn av mulige reproduksjonstoksiske effekter, blødningsrisiko og funn som viser at rivaroksaban passerer placenta, er 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 bør ikke kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

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

Indikasjon	Antall pasienter*	Total døgndose	Maksimal behandlingsvarighet
Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi	6097	10 mg	39 dager
Forebygging av VTE hos klinisk syke pasienter	3997	10 mg	39 dager
Behandling av dyp venetrombose (DVT), lungeemboli (LE) og forebygging av tilbakefall	6790	Dag 1-21: 30 mg Dag 22 osv.: 20 mg Etter minst 6 måneder: 10 mg eller 20 mg	21 måneder
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos nyfødte født på termin, og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	329	Dose justert etter kroppsvekt for å oppnå en tilsvarende eksponering som det som er observert hos voksne behandlet for DVT med 20 mg rivaroksaban én gang daglig	12 måneder
Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	7750	20 mg	41 måneder
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	10 225	Henholdsvis 5 mg eller 10 mg administrert samtidig med enten ASA eller ASA samt 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
	3256**	5 mg administrert samtidig med ASA	42 måneder

* Pasienter som er eksponert for minst én dose rivaroksaban

** Fra VOYAGER PAD-studien

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

Tabell 2: Frekvens av episoder med 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
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 organklassesystem (MedDRA) og etter frekvens.

Frekvenser er definert som:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ 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* i to fase II-studier og to fase III-studier med pediatriske pasienter

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
Anemi (inkl. respektive laboratorieparametere)	Trombocytose (inkl. økt blodplatetall) ^A , trombocytopeni			
Forstyrrelser i immunsystemet				

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
	Allergisk reaksjon, allergisk dermatitt, angioødem og allergisk ødem		Anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk	
Nevrologiske sykdommer				
Svimmelhet, hodepine	Cerebral og intrakraniell blødning, synkope			
Øyesykdommer				
Øyeblikninger (inkl. konjunktival blødning)				
Hjertesykdommer				
	Takykardi			
Karsykdommer				
Hypotensjon, hematom				
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
Epistaksis, hemoptyse			Eosinofil pneumoni	
Gastrointestinale sykdommer				
Gingivalblødning, blødning i gastrointestinaltraktus (inkl. rektal blødning), gastrointestinale og abdominale smerter, dyspepsi, kvalme, obstipasjon ^A , diaré, oppkast ^A	Munntørrehet			
Sykdommer i lever og galleveier				
Forhøyede transaminaser	Nedsatt leverfunksjon, forhøyet bilirubin, forhøyet alkalisk fosfatase i blodet ^A , forhøyet GGT ^A	Gulsott, forhøyet konjugert bilirubin, (med eller uten samtidig forhøyet ALAT), kolestase, hepatitt (inkludert hepatocellulær skade)		
Hud- og underhudssykdommer				
Pruritus (inkl. mindre vanlige tilfeller av generalisert pruritus), utslett, ekkymose, kutan og subkutan blødning	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse DRESS-syndrom	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Smerter i ekstremiteter ^A	Hemartrose	Muskelblødning		Kompartmentsyndrom sekundært til en blødning
Sykdommer i nyre og urinveier				
Blødninger i urogenitaltraktus (inkl. hematuri og menoragi ^B), nedsatt nyrefunksjon (inkl. forhøyet kreatinin i blod, forhøyet urea i blod)				Nyresvikt/akutt nyresvikt sekundært til en blødning som er tilstrekkelig til å forårsake hypoperfusjon, antikoagulantrelatert nefropati
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- og kneprotesekirurgi
- B: Observert som svært vanlig ved behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall hos kvinner <55 år
- C: Observert som mindre vanlige ved forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom (etter perkutan koronarintervensjon)
- * En forhåndsspesifisert selektiv tilnærming til bivirkningsregistreringen ble brukt i utvalgte fase III-studier. Forekomsten av bivirkninger økte ikke og ingen nye bivirkninger ble identifisert etter analyse av disse studiene.

Beskrivelse av enkelte bivirkninger

På grunn den farmakologiske virkningsmekanismen kan bruk av rivaroksaban være forbundet med økt risiko for skjult eller synlig blødning fra alt vev eller organer, noe som kan føre til posthemorragisk anemi. Tegn, symptomer og alvorlighetsgrad (inkludert dødelig utgang) vil variere i forhold til lokalisering, grad eller omfang av blødningen og/eller anemien (se pkt. 4.9 "Behandling av blødninger"). I de kliniske studiene 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.

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"). Pga. begrenset absorpsjon forventes maksimal effekt og ingen ytterligere økning i gjennomsnittlig plasmaeksposering ved supratherapeutiske doser på 50 mg rivaroksaban eller høyere. Et spesifikt reverseringsmiddel (andeksanet alfa) som motvirker rivaroksabans farmakodynamiske effekter er tilgjengelig (se preparatomtalen for andeksanet alfa).
Bruk av medisinsk kull for å redusere absorpsjonen ved overdosering med rivaroksaban kan overveies.

Behandling av blødninger

Dersom en blødningskomplikasjon oppstår hos en pasient som får rivaroksaban, skal neste administrering av rivaroksaban utsettes eller behandlingen seponeres, etter behov. Rivaroksaban har en halveringstid på ca. 5-13 timer (se pkt. 5.2). Behandling skal tilpasses individuelt ut fra alvorlighetsgrad og lokalisering av blødningen. Egnede symptomatiske behandling kan 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 prokoagulant som f.eks. protrombinkompleksskonsentrat (PCC), aktivert protrombinkompleksskonsentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa), vurderes. Det er imidlertid svært lite klinisk erfaring med bruk av disse legemidlene hos personer som får rivaroksaban. Anbefalingen er også basert på begrensede prekliniske data. Gjentatt dosering av rekombinant faktor VIIa skal vurderes og titreres avhengig av forbedringer i blødningsstatus. Avhengig av tilgjengelighet lokalt, bør konsultasjon med 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 personer som får rivaroksaban. Det er verken vitenskapelig rasjonale for nytten av eller erfaring med bruk av det systemiske hemostatikumet desmopressin hos personer som får rivaroksaban. På grunn av den høye graden av plasmaproteinbinding er rivaroksaban antagelig ikke dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, direkte faktor Xa-hemmere, ATC-kode: 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 gjennomgår større ortopediske inngrep, er 5/95-persentilene for PT (Neoplastin) 2-4 timer etter tablettinntak (dvs. på tidspunktet for maksimal effekt) i området 13-25 sek (baseline før inngrep 12 til 15 sekunder).

I en klinisk farmakologisk studie ble farmakodynamikken ved reversering av rivaroksaban undersøkt hos friske frivillige voksne ($n = 22$) ved å vurdere effektene av enkeltdoser (50 IE/kg) av to ulike typer PCC, en PCC med 3 faktorer (faktorene II, IX og X) og en PCC med 4 faktorer (faktorene II, VII, IX og X). PCC med 3 faktorer reduserte gjennomsnittlig PT-verdier for neoplastin med ca. 1,0 sekund i løpet av 30 minutter, sammenlignet med en reduksjon på ca. 3,5 sekunder for PCC med 4 faktorer. I motsetning til dette hadde PCC med 3 faktorer en større og raskere total effekt på reversering av endringene i dannelsen av endogent trombin, sammenlignet med PCC med 4 faktorer (se pkt. 4.9). Aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) og HepTest er også doseavhengig forlenget, men anbefales imidlertid ikke til vurdering av den farmakodynamiske effekten av rivaroksaban.

Koagulasjonsparametere trenger ikke overvåkes som klinisk rutine under behandling med rivaroksaban. Dersom klinisk indisert kan imidlertid rivaroksabannivåer måles ved hjelp av kalibrerte kvantitative anti-faktor Xa-tester (se pkt. 5.2).

Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

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

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

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

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

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Studiepopulasjon	4541 pasienter som fikk innsatt total hofteleddsprotese			2509 pasienter som fikk innsatt total hofteleddsprotese			2531 pasienter som fikk innsatt total kneleddsprotese		
Behandlingsdoser og -varighet etter kirurgi	Rivaroksaban 10 mg x 1 35 ± 4 dager	Enoksaparin 40 mg x 1 35 ± 4 dager	p	Rivaroksaban 10 mg x 1 35 ± 4 dager	Enoksaparin 40 mg x 1 12 ± 2 dager	p	Rivaroksaban 10 mg x 1 12 ± 2 dager	Enoksaparin 40 mg x 1 12 ± 2 dager	p
Total VTE	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	<0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	<0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	<0,001
Alvorlig VTE	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	<0,001	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	<0,001	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	0,01
Symptomatisk VTE	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Alvorlig blødning	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

I Einstein PE-studien (se tabell 6) ble det vist at rivaroksaban var "non-inferior" til enoksaparin/VKA når det gjaldt det primære endepunktet for effekt ($p = 0,0026$ (test for "non-inferiority"), HR: 1,123 (0,749-1,684)). Den forhåndsspesifiserte samlede kliniske fordelene (primære endepunkter for effekt pluss alvorlige blødningsepisoder) ble rapportert med en HR på 0,849 (95 % KI: 0,633-1,139), nominell p-verdi $p = 0,275$). INR-verdiene lå innenfor det terapeutiske området i gjennomsnitt 63 % av tiden for studiens gjennomsnittlige behandlingstid på 215 dager, og 57 %, 62 % og 65 % av tiden i gruppene med behandlingstid bestemt til henholdsvis 3, 6 og 12 måneder. I gruppen som fikk enoksaparin/VKA var det ingen tydelig sammenheng mellom gjennomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid i terapeutisk område på 2,0-3,0) på studiesenternivå i like store tertiler og insidensen av tilbakevendende VTE ($p = 0,082$ for interaksjon). I den høyeste tertilen basert på studiesenter var HR for rivaroksaban versus warfarin 0,642 (95 % KI: 0,277-1,484).

Forekomsten av det primære endepunktet for sikkerhet (alvorlige eller klinisk relevante ikke alvorlige blødninger) 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 blødning) var lavere i gruppen som fikk rivaroksaban (1,1 % (26/2412)) enn i gruppen som fikk enoksaparin/VKA (2,2 % (52/2405)) med en HR på 0,493 (95 % KI: 0,308-0,789).

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

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

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

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

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

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

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

Studiepopulasjon	8281 pasienter med symptomatisk akutt DVT eller LE	
Behandlingsdose og varighet	Rivaroksaban ^{a)} 3, 6 eller 12 måneder N = 4150	Enoksaparin/VKA ^{b)} 3, 6 eller 12 måneder N = 4131
Symptomatisk tilbakevendende VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symptomatisk LE og DVT	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
Fatal LE/død der LE ikke kan utelukkes	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Alvorlig eller klinisk relevant ikke alvorlig blødning	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Alvorlig blødning	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

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

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

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

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

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

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

Studiepopulasjon	1197 pasienter, 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 9) var både rivaroksaban 20 mg og 10 mg bedre enn 100 mg acetylsalisylsyre for det primære endepunktet for effekt. Resultatet av primærendepunktet for sikkerhet (alvorlige blødningsepisoder) var tilsvarende for pasienter som ble behandlet med rivaroksaban 20 mg og 10 mg én gang daglig sammenlignet med 100 mg acetylsalisylsyre.

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

Studiepopulasjon	3396 pasienter, 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 forskjell i baselinekarakteristika, men til tross for dette kan gjenværende konfundering påvirke resultatene. Justerte HRer ved sammenligning av rivaroksaban og standardbehandling for alvorlig blødning, tilbakevendende VTE og alle dødsårsaker var henholdsvis 0,77 (95 % KI 0,40-1,50), 0,91 (95 % KI 0,54-1,54) og 0,51 (95 % KI 0,24-1,07).

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

I en ikke-intervensjonsstudie etter markedsføring hos mer enn 40 000 pasienter uten tidligere kreft fra fire land, ble rivaroksaban forskrevet til behandling eller forebygging av DVT og LE. Hendelsesratene per 100 pasientår for symptomatisk / klinisk manifestert VTE / tromboemboliske hendelser som resulterte i sykehusinnleggelse var fra 0,64 (95 % KI 0,40-0,97) i Storbritannia til 2,30 (95 % KI 2,11-2,51) i Tyskland. Blødning som resulterte i sykehusinnleggelse forekom ved hendelsesrater per 100 pasientår på 0,31 (95 % KI 0,23-0,42) for intrakraniell blødning, 0,89 % (95 % KI 0,67-1,17) for gastrointestinal blødning, 0,44 (95 % KI 0,26-0,74) for urogenital blødning og 0,41 (95 % KI 0,31-0,54) for annen blødning.

Pasienter med høy risiko 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.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referanseproduktet som inneholder rivaroksaban i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved forebygging av tromboemboliske hendelser (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Rivaroksaban absorberes raskt med maksimumskonsentrasjoner (C_{max}) 2-4 timer etter tablettinntak. Oral absorpsjon av rivaroksaban er nesten fullstendig og oral biotilgjengelighet er høy (80-100 %) for tablettedosen på 2,5 mg og 10 mg, uavhengig av om dosen tas på fastende eller ikke-fastende mage. Matinntak påvirker ikke AUC eller C_{max} ved dosen 2,5 mg og 10 mg rivaroksaban.

Rivaroksaban 2,5 mg og 10 mg tabletter kan tas med eller uten mat. Rivaroksabans farmakokinetikk er nærmest lineær opp til ca. 15 mg én gang daglig. Ved høyere dose rivaroksaban vises en oppløsningsbegrenset absorpsjon med nedsatt biotilgjengelighet og redusert absorpsjonshastighet ved økt dose. Dette er mer tydelig ved faste enn etter matinntak. Variasjonen i rivaroksabans farmakokinetikk er moderat med interindividuell variasjon (CV %) i området 30-40 %, unntatt på operasjonsdagen og påfølgende dag, da variasjonen i eksponering er høy (70 %).

Absorpsjon av rivaroksaban er avhengig av hvor i gastrointestinaltrakten det frigjøres. Sammenlignet med tabletter sees en reduksjon i AUC og C_{max} på henholdsvis 29 % og 56 % når rivaroksaban granulat frigjøres i proksimal tynntarm. Eksponeringen er ytterligere redusert når rivaroksaban frigjøres i distal tynntarm eller i oppadstigende tykktarm. Administrering av rivaroksaban utenfor magesekken bør derfor unngås da dette kan føre til redusert absorpsjon og tilsvarende redusert eksponering for rivaroksaban. Biotilgjengelighet (AUC og C_{max}) for 20 mg rivaroksaban administrert oralt som en hel tablett er tilsvarende som for en knust tablett blandet i eplepuré, eller løst opp i vann og administrert via magesonde etterfulgt av et flytende måltid. Ut fra den forutsigbare, doseproposjonale farmakokinetiske profilen for rivaroksaban gjelder sannsynligvis resultatene for biotilgjengelighet i denne studien også for lavere rivaroksabandoser.

Distribusjon

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

Biotransformasjon og eliminasjon

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

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

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

Spesielle populasjoner

Kjønn

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

Eldre

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

Forskjellige vekt kategorier

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

Interetniske forskjeller

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Hemmingen av faktor Xa-aktivitet var økt med en faktor på 2,6 hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske frivillige. Forlengelse av PT var økt på lignende måte med en faktor på 2,1. Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon var mer følsomme for rivaroksaban, noe som resulterte i en brattere kurve i forholdet PK/PD mellom konsentrasjon og PT.

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

På grunn av den høye plasmaproteinbindingen er rivaroksaban antagelig ikke dialyserbart.

Bruk hos pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt anbefales ikke. Rivaroksaban skal brukes med forsiktighet hos pasienter med kreatininclearance 15-29 ml/minutt (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske data hos pasienter

Hos pasienter som fikk 10 mg rivaroksaban én gang daglig til forebygging av VTE var den geometriske gjennomsnittskonsentrasjonen (90 % prediksjonsintervall) 2-4 timer og ca. 24 timer etter dosering (som tilsvarer cirka maksimum- og minimumskonsentrasjoner i doseringsintervallet) henholdsvis 101 (7-273) og 14 (4-51) mikrogram/liter.

Forholdet farmakokinetikk/farmakodynamikk

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

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt er ikke fastslått for indikasjonen primær forebygging av VTE for barn og ungdom opptil 18 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

Det ble ikke sett effekter på fertilitet hos hann- eller hunnrotter. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter relatert til rivaroksabans farmakologiske virkningsmekanisme (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 moryret.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium (E468)
Natriumlaurylsulfat (E487)
Hypromellose 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
Silika, kolloidal vannfri (E551)
Magnesiumstearat (E572)

Filmdrasjering

Makrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Titandioksid (E171)
Jernoksid, rødt (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Knuste tabletter

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gjennomsiktige blistere av PVC/aluminium i esker med 5, 10, 14, 28, 30, 98 eller 100 filmdrasjerte tabletter eller perforerte endoseblistere med 10 x 1 eller 100 x 1 tabletter.

HDPE-boks med hvitt, ugjennomsiktig, barnesikkert lokk av polypropylen og innvendig induksjonsforsegling. Pakningsstørrelse på 30 eller 90 filmdrasjerte tabletter.

HDPE-boks med hvitt, ugjennomsiktig, gjenget skrulokk av polypropylen og innvendig induksjonsforsegling. Pakningsstørrelse på 500 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Knuste tabletter

Rivaroksabantabletter kan knuses og suspenderes i 50 ml vann og administreres via nasogastrisk sonde eller magesonde etter å ha bekreftet gastrisk plassering av sonden. Etterpå bør sonden skylles med vann. Siden rivaroksabanabsorpsjon er avhengig av hvor virkestoffet frigjøres, skal administrering av rivaroksaban distalt for magen unngås, da dette kan føre til redusert absorpsjon og dermed redusert

eksponering for virkestoffet. Enteral mating er ikke nødvendig umiddelbart etter administrering av tablettene på 10 mg.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spania

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1488/012-023

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. november 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 15 mg rivaroksaban.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20,920 mg laktose (som monohydrat), se pkt. 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Røde, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med diameter på ca. 5,00 mm, merket med "IL" på den ene siden og "2" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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 fra 30 kg til 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 Accord 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 Accord 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 rivaroksaban 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 Accord til behandling av DVT/LE.

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

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

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

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

Dosen for barn og ungdom beregnes basert på kroppsvekt.

- Kroppsvekt fra 30 til 50 kg:
en daglig dose på 15 mg rivaroksaban anbefales. Dette er den maksimale daglige dosen.
- Kroppsvekt på over 50 kg:
en daglig dose på 20 mg rivaroksaban anbefales. Dette er den maksimale daglige dosen.
- For pasienter med kroppsvekt under 30 kg, les preparatomtalen for andre markedsførte legemidler som inneholder rivaroksaban granulat til mikstur, suspensjon.

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 rivaroksaban

- Forebyggende behandling av slag og systemisk emboli:
VKA-behandling bør avbrytes og behandling med Rivaroxaban Accord 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 Accord initieres når INR er $\leq 2,5$.

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

Overgang fra rivaroksaban til vitamin K-antagonister (VKA)

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

Ved overgang fra rivaroksaban til VKA, bør VKA gis samtidig inntil INR er $\geq 2,0$.

I de første to dagene i overgangsperioden bør standard initiell VKA-dosering benyttes, etterfulgt av VKA-dosering i henhold til INR-testing. Mens pasientene bruker både rivaroksaban og VKA bør INR ikke testes før det har gått minst 24 timer siden forrige dose, men før neste dose med rivaroksaban. Så snart Rivaroxaban Accord 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 Accord til VKA må fortsette med Rivaroxaban Accord 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 Accord. Det anbefales at samtidig administrering av Rivaroxaban Accord og VKA opphører når INR er $\geq 2,0$. Når Rivaroxaban Accord seponeres, kan pålitelig INR-testing utføres 24 timer etter den siste dosen (se over og pkt. 4.5).

Overgang fra parenterale antikoagulanter til rivaroksaban

Hos voksne og pediatriske pasienter som samtidig får en parenteral antikoagulant, seponeres den parenterale antikoagulant og rivaroksaban 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. intravenøs ufraksjonert heparin).

Overgang fra rivaroksaban til parenterale antikoagulanter

Seponer Rivaroxaban Accord og gi den første dosen med parenteral antikoagulant når neste dose med rivaroksaban 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 rivaroxaban er signifikant forhøyet. Rivaroxaban Accord 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).

Til 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 Accord anbefales ikke fordi det ikke finnes noen tilgjengelige kliniske data (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Rivaroxaban Accord 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 Accord 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 Accord 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 Accord 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 rivaroksaban én gang daglig (eller 10 mg rivaroksaban én gang daglig for pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-49 ml/minutt)) i tillegg til en P2Y12-hemmer i maksimalt 12 måneder til 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 Accord 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 Accord er til oral bruk.

Tablettene skal tas sammen med mat (se pkt. 5.2).

Knuste tabletter

Til pasienter som ikke kan svelge hele tabletter, kan Rivaroxaban Accord-tabletten knuses og blandes med vann eller eplepuré umiddelbart før bruk og administreres oralt. Umiddelbart etter administrering av knuste Rivaroxaban Accord filmdrasjerte tabletter 15 mg eller 20 mg bør mat inntas.

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

Barn og ungdom som veier mellom 30 kg og 50 kg

Rivaroxaban Accord er til oral bruk.

Pasienten skal bes om å svelge tabletten med væske. Den bør også tas sammen med mat (se pkt. 5.2).

Tablettene 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.

Tabletten må ikke deles i et forsøk på å gi en del av en tablett dose.

Knuste tabletter

For pasienter som ikke er i stand til å svelge hele tabletter, bør andre markedsførte legemidler som inneholder rivaroksaban granulat til mikstur, suspensjon brukes.

Hvis miksturen ikke er umiddelbart tilgjengelig når doser på 15 mg eller 20 mg rivaroksaban er forskrevet, kan disse gis ved å knuse tablettene på 15 mg eller 20 mg og blande dem med vann eller eplepuré umiddelbart før oral administrering.

Den knuste tabletten kan gis via nasogastrisk sonde eller magesonde (se pkt. 5.2 og 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktiv klinisk signifikant blødning.

Lesjoner eller tilstander, dersom dette anses å være en betydelig risiko for alvorlig blødning. Dette kan omfatte nåværende eller nylig gastrointestinal ulcussykdom, eksisterende ondartede svulster med høy risiko for blødning, nylig skade i hjerne eller rygggrad, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, rygggrad eller

øyeregion, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller større intraspinal eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter.

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 Rivaroxaban Accord observeres nøye for tegn på blødning. Det er anbefalt å bruke det med forsiktighet ved tilstander med økt risiko for blødning. Administrering av Rivaroxaban Accord 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 rivaroksabaneksponering 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). Riskoen 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. Rivaroxaban Accord 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 Accord bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon som samtidig får andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban (se pkt. 4.5).
Rivaroxaban Accord 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

Rivaroxaban Accord anbefales ikke brukt hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med azolantimykotika (som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) eller HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir). Disse virkestoffene er 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-steroid 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 fordelingen med antitrombotisk behandling bør veies opp mot risiko for blødning hos pasienter med aktiv kreft, avhengig av tumorplassering, antineoplastisk behandling og sykdomsstadium. Tumorer i mage-tarmkanalen eller urogenitalsystemet har vært assosiert med en økt risiko for blødning under behandling med rivaroksaban.

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

Pasienter med kunstige klaffer

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

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

Rivaroxaban Accord 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.

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-antagonist.

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 15 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 Rivaroxaban Accord. 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 Rivaroxaban Accord 15 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.

Rivaroxaban Accord 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.

Informasjon om hjelpestoffer

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

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Omfanget av interaksjoner hos den pediatrike populasjonen er ikke kjent. Interaksjonsdataene angitt nedenfor ble innhentet hos voksne, og advarslene i pkt. 4.4 må tas med i betraktningen for den pediatrike 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, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol eller HIV-proteasehemmere. Disse virkestoffene er sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp (se pkt. 4.4).

Virkestoffer som er sterke hemmere av bare én av 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 Rivaroxaban Accord 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. Rivaroxaban Accord er derfor kontraindisert hos kvinner som ammer (se pkt. 4.3). Det må derfor tas en beslutning hvorvidt amming skal avbrytes eller om pasienten skal avslutte/avstå fra behandling.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

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

Indikasjon	Antall pasienter*	Total døgndose	Maksimal behandlingsvarighet
Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofter eller kneprotesekirurgi	6097	10 mg	39 dager
Forebygging av VTE hos klinisk syke pasienter	3997	10 mg	39 dager
Behandling av dyp venetrombose (DVT), lungeemboli (LE) og forebygging av tilbakefall	6790	Dag 1-21: 30 mg Dag 22 osv.: 20 mg Etter minst 6 måneder: 10 mg eller 20 mg	21 måneder
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos nyfødte født på termin, og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	329	Dose justert etter kroppsvekt for å oppnå en tilsvarende eksponering som det som er observert hos voksne behandlet for DVT med 20 mg rivaroksaban én gang daglig	12 måneder
Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	7750	20 mg	41 måneder
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	10 225	Henholdsvis 5 mg eller 10 mg administrert samtidig med enten ASA (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
	3256**	5 mg administrert samtidig med ASA	42 måneder

* Pasienter som er eksponert for minst én dose rivaroksaban

** Fra VOYAGER PAD-studien

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

Tabell 2: Frekvens av episoder med 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
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 organklassesystem (MedDRA) og etter frekvens.

Frekvenser er definert som:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ 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-studier med pediatriske pasienter

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
Anemi (inkl. respektive laboratorieparametere)	Trombocytose (inkl. økt blodplatetall) ^A , trombocytopeni			

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet				
	Allergisk reaksjon, allergisk dermatitt, angioødem og allergisk ødem		Anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk	
Nevrologiske sykdommer				
Svimmelhet, hodepine	Cerebral og intrakraniell blødning, synkope			
Øyesykdommer				
Øyeblødninger (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, ekkymose, kutan og subkutan blødning	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse DRESS-syndrom	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Smerter i ekstremiteter ^A	Hemartrose	Muskelblødning		Kompartmentsyndrom sekundært til en blødning
Sykdommer i nyre og urinveier				
Blødninger i urogenitaltraktus (inkl. hematuri og menoragi ^B), nedsatt nyrefunksjon (inkl. forhøyet kreatinin i blod, forhøyet urea i blod)				Nyresvikt/akutt nyresvikt sekundært til en blødning som er tilstrekkelig til å forårsake hypoperfusjon, antikoagulantrelatert nefropati
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.

Pediatrisk populasjon

Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende 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 pediatriske pasienter i alderen nyfødt til under 18 år.

Sikkerhetsfunnene var generelt sett tilsvarende for rivaroksaban og komparatoren i de forskjellige pediatriske 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 pediatriske 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 pediatriske pasienter. Bivirkningene hos pediatriske 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

Hos voksne er 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. Eget symptomatisk 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 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 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 desmopressin hos personer som får rivaroksaban. På grunn av den høye graden av plasmaproteinbinding er rivaroksaban antagelig ikke dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, direkte faktor Xa-hemmere, ATC-kode: 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) (hasardratio (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: Sikkerhetsresultater 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)}		
	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
Intrakraniell blødning*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47-0,93) 0,019
Fall i hemoglobinverdier*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03-1,44) 0,019
Overføring av 2 eller flere enheter, pakke 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 i XANTUS var 2,0, 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 hos mer enn 162 000 pasienter fra fire land, ble rivaroksaban forskrevet til forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer. Hendelsesratene for iskemisk slag var 0,70 (95 % KI 0,44-1,13) per 100 pasientår. Blødning som resulterte i sykehusinnleggelse forekom ved 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 (95 % KI 0,31-0,53) for 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 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. klopidoogrel 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 hasardratio 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 hasardratio 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 %)
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
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 %)
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 primære endepunktet 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 hos mer enn 40 000 pasienter uten tidligere kreft fra fire land, ble rivaroksaban forskrevet til behandling eller forebygging av DVT og LE. Hendelsesratene per 100 pasientår for symptomatisk / klinisk manifestert VTE / tromboemboliske hendelser som resulterte i sykehusinnleggelse var fra 0,64 (95 % KI 0,40-0,97) i Storbritannia til 2,30 (95 % KI 2,11-2,51) i Tyskland. Blødning som resulterte i sykehusinnleggelse forekom ved hendelsesrater per 100 pasientår på 0,31 (95 % KI 0,23-0,42) for intrakraniell blødning, 0,89 % (95 % KI 0,67-1,17) for gastrointestinal blødning, 0,44 (95 % KI 0,26-0,74) for urogenital blødning og 0,41 (95 % KI 0,31-0,54) for annen blødning.

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 fondaparinux 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 % KI 0,4-3,0 %)	5 (3,0 %; 95 % KI 1,2-6,6 %)
Sammensetning: Symptomatisk tilbakevendende VTE + asymptomatisk forverring på gjentatt avbildning	5 (1,5 %; 95 % KI 0,6-3,4 %)	6 (3,6 %; 95 % KI 1,6-7,6 %)
Sammensetning: Symptomatisk tilbakevendende VTE + asymptomatisk forverring + ingen forandring på gjentatt avbildning	21 (6,3 %; 95 % KI 4,0-9,2 %)	19 (11,5 %; 95 % KI 7,3-17,4 %)
Normalisering på gjentatt avbildning	128 (38,2 %; 95 % KI 33,0-43,5 %)	43 (26,1 %; 95 % KI 19,8-33,0 %)
Sammensetning: Symptomatisk tilbakevendende VTE + alvorlig blødning (samlet klinisk fordel)	4 (1,2 %; 95 % KI 0,4-3,0 %)	7 (4,2 %; 95 % KI 2,0-8,4 %)
Dødelig eller ikke-dødelig lungeemboli	1 (0,3 %; 95 % KI 0,0-1,6 %)	1 (0,6 %; 95 % KI 0,0-3,1 %)

*FAS= fullstendig analysesett, alle barn som ble randomisert

Tabell 12: Sikkerhetsresultater ved slutten av hovedbehandlingsperioden

	Rivaroksaban N=329*	Komparator N=162*
Sammensetning: Alvorlig blødning + CRNMB (primært sikkerhetsutfall)	10 (3,0 %; 95 % KI 1,6-5,5 %)	3 (1,9 %; 95 % KI 0,5-5,3 %)
Alvorlig blødning	0 (0,0 %; 95 % KI 0,0-1,1 %)	2 (1,2 %; 95 % KI 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 pediatrike populasjonen med VTE og den voksne populasjonen med DVT/LE. Andelen forsøkspersoner med alle typer blødninger var imidlertid høyere i den pediatrike 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 warfarin gruppen.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referanselegemidlet som inneholder 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.

Pga. redusert absorpsjonsgrad er oral biotilgjengelighet 66 % for 20 mg tablett 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 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. Sammenlignet med tabletter sees en reduksjon i AUC og C_{max} på henholdsvis 29 % og 56 % når rivaroksaban granulat frigjøres i proksimal tynntarm. Eksponeringen er ytterligere redusert når rivaroksaban frigjøres i distal tynntarm eller i oppadstigende tykktarm. Administrering av rivaroksaban utenfor magesekken bør derfor unngås da dette kan føre til redusert absorpsjon og tilsvarende redusert eksponering for rivaroksaban. Biotilgjengelighet (AUC og C_{max}) for 20 mg rivaroksaban administrert oralt som en hel tablett er tilsvarende som for en knust tablett blandet i eplepuré, eller løst opp i vann og administrert via magesonde etterfulgt av et flytende måltid. Ut fra den forutsigbare, doseproposjonale farmakokinetiske profilen for rivaroksaban gjelder sannsynligvis resultatene for biotilgjengelighet i denne studien også for lavere rivaroksabandoser.

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 15 mg tabletter 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.

Pediatrik populasjon

Det finnes ingen tilgjengelige metabolisedata 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) påvirket 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 tilsvarende 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 tilsvarende 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	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

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.

Pediatrisk 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 moryret. 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 Hjelpesoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium (E468)
Natriumlaurylsulfat (E487)
Hypromellose 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S (E464)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
Silika, kolloidal vannfri (E551)
Magnesiumstearat (E572)

Filmdrasjering:

Makrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Titandioksid (E171)
Jernoksid, rødt (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Knuste tabletter

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gjennomsiktige blistere av PVC/aluminium i esker med 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 eller 100 filmdrasjerte tabletter eller perforerte endoseblistere i 10 x 1 eller 100 x 1 tabletter.
HDPE-boks med hvitt, ugjennomsiktig, barnesikkert lokk av polypropylen og innvendig induksjonsforsegling. Pakningsstørrelse på 30 eller 90 filmdrasjerte tabletter.
HDPE-boks utstyrt med hvitt, ugjennomsiktig, gjenget skrulokk av polypropylen og innvendig induksjonsforsegling. Pakningsstørrelse på 500 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Knuste tabletter

Rivaroksabantabletter kan knuses og suspenderes i 50 ml vann og administreres via nasogastrisk sonde eller magesonde etter å ha bekreftet gastrisk plassering av sonden. Etterpå bør sonden skylles med vann. Siden rivaroksabanabsorpsjon 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. Etter administrering av en knust rivaroksabantablett på 15 mg eller 20 mg, skal dosen deretter umiddelbart etterfølges av enteral ernæring.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spania

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1488/024-038

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. november 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg rivaroksaban.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 27,90 mg laktose (som monohydrat), se pkt. 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Mørkerøde, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med diameter på ca. 6,00 mm, merket med "IL3" på den ene siden og ingenting på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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 Accord 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 Accord umiddelbart og fortsette neste dag 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 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 Rivaroxaban Accord 10 mg én gang daglig, bør en dose på Rivaroxaban Accord 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 Accord til behandling av DVT/LE.

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

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

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

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

Dosen for barn og ungdom beregnes basert på kroppsvekt.

- Kroppsvekt på over 50 kg:
en daglig dose på 20 mg rivaroksaban anbefales. Dette er den maksimale daglige dosen.
- Kroppsvekt fra 30 til 50 kg:
en daglig dose på 15 mg rivaroksaban anbefales. Dette er den maksimale daglige dosen.
- For pasienter med kroppsvekt under 30 kg, les preparatomtalen for andre markedsførte legemidler som inneholder rivaroksaban granulat til mikstur, suspensjon.

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 for å støtte 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 rivaroksaban

- Forebyggende behandling av slag og systemisk emboli:
VKA-behandling bør avbrytes og behandling med Rivaroxaban Accord 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 Accord initieres når INR er $\leq 2,5$.
- Det er falsk økning i INR-verdiene etter inntak av rivaroksaban, når pasienter går over fra VKA til rivaroksaban. INR er ikke egnet til å måle antikoagulerende aktivitet for rivaroksaban og bør derfor ikke brukes (se pkt. 4.5).

Overgang fra rivaroksaban til vitamin K-antagonister (VKA)

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

Ved overgang fra rivaroksaban til VKA, bør VKA gis samtidig inntil INR er $\geq 2,0$. I de første to dagene i overgangsperioden bør standard initiell VKA-dosering benyttes, etterfulgt av VKA-dosering i henhold til INR-testing. Mens pasientene bruker både rivaroksaban og VKA bør INR ikke testes før det har gått minst 24 timer siden forrige dose, men før neste dose med rivaroksaban. Så snart Rivaroxaban Accord 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 Accord til VKA må fortsette med Rivaroxaban Accord 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 Accord. Det anbefales at samtidig administrering av Rivaroxaban Accord og VKA opphører når INR er $\geq 2,0$. Når Rivaroxaban Accord seponeres, kan pålitelig INR-testing utføres 24 timer etter den siste dosen (se over og pkt. 4.5).

Overgang fra parenterale antikoagulanter til rivaroksaban

Hos voksne og pediatriske pasienter som samtidig får en parenteral antikoagulant, seponeres den parenterale antikoagulant og rivaroksaban 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. intravenøs ufraksjonert heparin).

Overgang fra rivaroksaban til parenterale antikoagulanter

Seponer rivaroksaban og gi den første dosen med parenteral antikoagulant når neste dose med rivaroksaban 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 Accord 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).

Til 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 Accord anbefales ikke fordi det ikke finnes noen tilgjengelige kliniske data (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Rivaroxaban Accord 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 hos 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 Accord 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 Accord 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 Accord 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 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 til 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 Accord 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 Accord er til oral bruk.

Tablettene skal tas sammen med mat (se pkt. 5.2).

Knuste tabletter

Til pasienter som ikke kan svelge hele tabletter, kan Rivaroxaban Accord-tabletten knuses og blandes med vann eller eplepuré umiddelbart før bruk og administreres oralt. Umiddelbart etter administrering av knuste Rivaroxaban Accord filmdrasjerte tabletter 15 mg eller 20 mg bør mat inntas.

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

Barn og ungdom som veier over 50 kg

Rivaroxaban Accord er til oral bruk.

Pasienten skal bes om å svelge tabletten med væske. Den bør også tas sammen med mat (se pkt. 5.2).

Tablettene 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.

Tabletten må ikke deles i et forsøk på å gi en del av en tablett dose.

Knuste tabletter

For pasienter som ikke er i stand til å svelge hele tabletter, bør andre markedsførte legemidler som inneholder rivaroksaban granulat til mikstur, suspensjon brukes.

Hvis miksturen ikke er umiddelbart tilgjengelig når doser på 15 mg eller 20 mg rivaroksaban er forskrevet, kan disse gis ved å knuse tablettene på 15 mg eller 20 mg og blande dem med vann eller eplepuré umiddelbart før oral administrering.

Den knuste tabletten kan gis via nasogastrisk sonde eller magesonde (se pkt. 5.2 og 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller 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 abnormaliteter.

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 Rivaroxaban Accord observeres nøye for tegn på blødning. Det er anbefalt å bruke det med forsiktighet ved tilstander med økt risiko for blødning. Administrering av Rivaroxaban Accord 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 rivaroksabaneksponering 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). Riskoen 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. Rivaroxaban Accord 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 Accord bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon som samtidig får andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban (se pkt. 4.5).

Rivaroxaban Accord anbefales ikke hos barn og ungdom med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate på < 50 ml/minutt/1,73 m²), da det ikke finnes noen tilgjengelige kliniske data.

Interaksjon med andre legemidler

Rivaroxaban Accord anbefales ikke brukt hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med azolantimykotika (som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) eller HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir). Disse virkestoffene er 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-steroid 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 tumorplassering, antineoplastisk behandling og sykdomsstadium. Tumorer i mage-tarmkanalen eller urogenitalsystemet har vært assosiert med en økt risiko for blødning under behandling med rivaroksaban.

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

Pasienter med kunstige klaffer

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

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 / transitorisk iskemisk anfall (TIA) i anamnesen.

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

Rivaroxaban Accord 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.

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-antagonist.

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 Rivaroxaban Accord. 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 Rivaroxaban Accord 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.

Rivaroxaban Accord 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.

Informasjon om hjelpestoffer

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

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Omfanget av interaksjoner hos den pediatrike populasjonen er ikke kjent. Interaksjonsdataene angitt nedenfor ble innhentet hos voksne, og advarslene i pkt. 4.4 må tas med i betraktningen for den pediatrike 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 bør ikke kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

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

Indikasjon	Antall pasienter*	Total døgndose	Maksimal behandlings-varighet
Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi	6097	10 mg	39 dager
Forebygging av VTE hos klinisk syke pasienter	3997	10 mg	39 dager
Behandling av dyp venetrombose (DVT), lungeemboli (LE) og forebygging av tilbakefall	6790	Dag 1-21: 30 mg Dag 22 osv.: 20 mg Etter minst 6 måneder: 10 mg eller 20 mg	21 måneder
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos nyfødte født på termin, og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	329	Dose justert etter kroppsvekt for å oppnå en tilsvarende eksponering som det som er observert hos voksne behandlet for DVT med 20 mg rivaroksaban én gang daglig	12 måneder
Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	7750	20 mg	41 måneder
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	10 225	Henholdsvis 5 mg eller 10 mg administrert samtidig med enten ASA (acetylsalisylsyre) eller ASA pluss klopido-rel 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
	3256**	5 mg administrert samtidig med ASA	42 måneder

* Pasienter som er eksponert for minst én dose rivaroksaban

** Fra VOYAGER PAD-studien

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

Tabell 2: Frekvens av episoder med 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
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-studier med pediatriske pasienter

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Anemi (inkl. respektive laboratorieparametere)	Trombocytose (inkl. økt blodplattetall) ^A , trombocytopeni			
Forstyrrelser i immunsystemet				
	Allergisk reaksjon, allergisk dermatitt, angioødem og allergisk ødem		Anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk	
Nevrologiske sykdommer				
Svimmelhet, hodepine	Cerebral og intrakraniell blødning, synkope			
Øyesykdommer				
Øyeblikninger (inkl. konjunktival blødning)				
Hjertesykdommer				
	Takykardi			
Karsykdommer				
Hypotensjon, hematom				
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
Epistaksis, hemoptyse			Eosinofil pneumoni	
Gastrointestinale sykdommer				
Gingival blødning, blødning i gastrointestinaltraktus (inkl. rektal blødning), gastrointestinale og abdominale smerter, dyspepsi, kvalme, obstipasjon ^A , diaré, oppkast ^A	Munntørhet			
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				

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Pruritus (inkl. mindre vanlige tilfeller av generalisert pruritus), utslett, ekkymose, kutan og subkutan blødning	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse DRESS-syndrom	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				
Smerter i ekstremiteter ^A	Hemartrose	Muskelblødning		Kompartmentsyndrom sekundært til en blødning
Sykdommer i nyre og urinveier				
Blødninger i urogenitaltraktus (inkl. hematuri og menoragi ^B), nedsatt nyrefunksjon (inkl. forhøyet kreatinin i blod, forhøyet urea i blod)				Nyresvikt/akutt nyresvikt sekundært til en blødning som er tilstrekkelig til å forårsake hypoperfusjon, antikoagulantrelatert nefropati
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.

Pediatrisk populasjon

Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende 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 pediatriske pasienter i alderen nyfødt til under 18 år. Sikkerhetsfunnene var generelt sett tilsvarende for rivaroksaban og komparatoren i de forskjellige pediatriske 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 pediatriske 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 pediatriske pasienter. Bivirkningene hos pediatriske 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

Hos voksne er 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. Egnet symptomatisk 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 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 koaguleringssekspert 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 desmopressin hos personer som får rivaroksaban. På grunn av den høye graden av plasmaproteinbinding er rivaroksaban antagelig ikke dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, direkte faktor Xa-hemmere, ATC-kode: 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 nøyre korrelert til plasmakonsentrasjoner (r-verdi = 0,98) når Neoplastin brukes til analysen. Andre reagenser vil gi annet resultat. PT skal avleses i løpet av sekunder, fordi INR kun er kalibrert og validert for kumariner, og ikke kan brukes til andre antikoagulantia. Hos pasienter som 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 med i betraktningen 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) (hasardratio (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: Sikkerhetsresultater fra fase III ROCKET AF

Studiepopulasjon	ITT-analyser av effekt hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer		
	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)}		
	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
Intrakraniell blødning*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47-0,93) 0,019
Fall i hemoglobinverdier*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03-1,44) 0,019
Overføring av 2 eller flere enheter, pakke 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 i XANTUS var 2,0, 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 hos mer enn 162 000 pasienter fra fire land, ble rivaroksaban forskrevet til forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer. Hendelsesratene for iskemisk slag var 0,70 (95 % KI 0,44-1,13) per 100 pasientår. Blødning som resulterte i sykehusinnleggelse forekom ved 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 (95 % KI 0,31-0,53) for 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 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. klopidoogrel 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 HR på 0,67 ((95 % KI: 0,47-0,95), nominell p-verdi $p = 0,027$) i favør av rivaroksaban. INR-verdiene lå innenfor det terapeutiske området i gjennomsnitt 60,3 % av tiden for studiens gjennomsnittlige behandlingstid på 189 dager, og 55,4 %, 60,1 %, og 62,8 % av tiden i gruppene med behandlingstid bestemt til henholdsvis 3, 6 og 12 måneder. I gruppen som fikk enoksaparin/VKA var det ingen tydelig sammenheng mellom gjennomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid i terapeutisk område på 2,0-3,0) på studiesenternivå i like store tertiler og forekomsten av tilbakevendende VTE ($P = 0,932$ for interaksjon). I den høyeste tertilen basert på studiesenter var HR for rivaroksaban versus warfarin 0,69 (95 % KI: 0,35-1,35).

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

Tabell 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 %)
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"), hasardratio: 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
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 %)
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 HR ved sammenligning av rivaroksaban og standardbehandling for alvorlig blødning, tilbakevendende VTE og alle dødsårsaker var henholdsvis 0,77 (95 % KI 0,40-1,50), 0,91 (95 % KI 0,54-1,54) og 0,51 (95 % KI 0,24-1,07).

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

I en ikke-intervensjonsstudie etter markedsføring hos mer enn 40 000 pasienter uten tidligere kreft fra fire land, ble rivaroksaban forskrevet til behandling eller forebygging av DVT og LE. Hendelsesratene per 100 pasientår for symptomatisk / klinisk manifestert VTE / tromboemboliske hendelser som resulterte i sykehusinnleggelse var fra 0,64 (95 % KI 0,40-0,97) i Storbritannia til 2,30 (95 % KI 2,11-2,51) i Tyskland. Blødning som resulterte i sykehusinnleggelse forekom ved hendelsesrater per 100 pasientår på 0,31 (95 % KI 0,23-0,42) for intrakraniell blødning, 0,89 % (95 % KI 0,67-1,17) for gastrointestinal blødning, 0,44 (95 % KI 0,26-0,74) for urogenital blødning og 0,41 (95 % KI 0,31-0,54) for annen blødning.

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 fondaparinux 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: Effekteresultater ved slutten av hovedbehandlingsperioden

Hendelse	Rivaroksaban N=335*	Komparator N=165*
Tilbakevendende VTE (primært endepunkt for effekt)	4 (1,2 %; 95 % KI 0,4-3,0 %)	5 (3,0 %; 95 % KI 1,2-6,6 %)
Sammensetning: Symptomatisk tilbakevendende VTE + asymptomatisk forverring på gjentatt avbildning	5 (1,5 %; 95 % KI 0,6-3,4 %)	6 (3,6 %; 95 % KI 1,6-7,6 %)
Sammensetning: Symptomatisk tilbakevendende VTE + asymptomatisk forverring + ingen forandring på gjentatt avbildning	21 (6,3 %; 95 % KI 4,0-9,2 %)	19 (11,5 %; 95 % KI 7,3-17,4 %)
Normalisering på gjentatt avbildning	128 (38,2 %; 95 % KI 33,0-43,5 %)	43 (26,1 %; 95 % KI 19,8-33,0 %)
Sammensetning: Symptomatisk tilbakevendende VTE + alvorlig blødning (samlet klinisk fordel)	4 (1,2 %; 95 % KI 0,4-3,0 %)	7 (4,2 %; 95 % KI 2,0-8,4 %)
Dødelig eller ikke-dødelig lungeemboli	1 (0,3 %; 95 % KI 0,0-1,6 %)	1 (0,6 %; 95 % KI 0,0-3,1 %)

*FAS= fullstendig analysesett, alle barn som ble randomisert

Tabell 12: Sikkerhetsresultater ved slutten av hovedbehandlingsperioden

	Rivaroksaban N=329*	Komparator N=162*
Sammensetning: Alvorlig blødning + CRNMB (primært sikkerhetsutfall)	10 (3,0 %; 95 % KI 1,6-5,5 %)	3 (1,9 %; 95 % KI 0,5-5,3 %)
Alvorlig blødning	0 (0,0 %; 95 % KI 0,0-1,1 %)	2 (1,2 %; 95 % KI 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.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med referanselegemidlet som inneholder rivaroksaban i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved forebygging av tromboemboliske hendelser (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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.

Pga. redusert absorpsjonsgrad er oral biotilgjengelighet 66 % for 20 mg tablett 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 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. Sammenlignet med tabletter sees en reduksjon i AUC og C_{max} på henholdsvis 29 % og 56 % når rivaroksaban granulat frigjøres i proksimal tynntarm. Eksponeringen er ytterligere redusert når rivaroksaban frigjøres i distal tynntarm eller i oppadstigende tykktarm. Administrering av rivaroksaban utenfor magesekken bør derfor unngås da dette kan føre til redusert absorpsjon og tilsvarende redusert eksponering for rivaroksaban. Biotilgjengelighet (AUC og C_{max}) for 20 mg rivaroksaban administrert oralt som en hel tablett er tilsvarende som for en knust tablett blandet i eplepuré, eller løst opp i vann og administrert via magesonde etterfulgt av et flytende måltid. Ut fra den forutsigbare, doseproposjonale farmakokinetiske profilen for rivaroksaban gjelder sannsynligvis resultatene for biotilgjengelighet i denne studien også for lavere rivaroksabandoser.

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

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

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

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) påvirket 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 (22-535) 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	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

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.

Pediatrisk 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, gentoksisitet, karsinogenitet og juvenil toksisitet.

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 toksisitet (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 moryret. 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 toksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium (E468)
Natriumlaurylsulfat (E487)
Hypromellose 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
Silika, kolloidal vannfri (E55)
Magnesiumstearat (E572)

Filmdrasjering:

Makrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Titandioksid (E171)
Jernoksid, rødt (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Knuste tabletter

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gjennomsiktige blistere av PVC/aluminium i esker med 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 eller 100 filmdrasjerte tabletter eller perforerte endoseblistere i 10 x 1 eller 100 x 1 tabletter.
HDPE-boks med hvitt, ugjennomsiktig, barnesikkert lokk av polypropylen og innvendig induksjonsforsegling. Pakningsstørrelse på 30 eller 90 filmdrasjerte tabletter.
HDPE-boks utstyrt med hvitt, ugjennomsiktig, gjenget skrulokk av polypropylen og innvendig induksjonsforsegling. Pakningsstørrelse på 500 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Knuste tabletter

Rivaroksabantabletter kan knuses og suspenderes i 50 ml vann og administreres via nasogastrisk sonde eller magesonde etter å ha bekreftet gastrisk plassering av sonden. Etterpå bør sonden skylles med vann.

Siden rivaroksabanabsorpsjon 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. Etter administrering av en knust rivaroksabantablett på 15 mg eller 20 mg, skal dosen deretter umiddelbart etterfølges av enteral ernæring.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spania

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1488/040-053

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. november 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletter, filmdrasjerte

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver 15 mg filmdrasjerte tablett inneholder 15 mg rivaroksaban.

Hver 20 mg filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg rivaroksaban.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver 15 mg filmdrasjerte tablett inneholder 20,92 mg laktose (som monohydrat), se pkt. 4.4.

Hver 20 mg filmdrasjerte tablett inneholder 27,90 mg laktose (som monohydrat), se pkt. 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Rivaroxaban Accord 15 mg: røde, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med diameter på ca. 5,00 mm, merket med "IL" på den ene siden og "2" på den andre siden.

Rivaroxaban Accord 20 mg: mørkerøde, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med diameter på ca. 6,00 mm, merket med "IL3" på den ene siden og ingenting på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

Anbefalt dose ved oppstart av behandling av akutt DVT eller LE er 15 mg to ganger daglig de første 3 ukene, deretter 20 mg én gang daglig ved 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 forebygging med Rivaroxaban Accord 10 mg én gang daglig, bør en dose på Rivaroxaban Accord 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

Fire-ukers startpakning med Rivaroxaban Accord er til pasienter som skal gå over fra 15 mg to ganger daglig til 20 mg én gang daglig fra og med dag 22 (se pkt. 6.5).

Til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon som skal ha 15 mg én gang daglig fra og med dag 22, er det andre pakninger tilgjengelig som kun inneholder 15 mg filmdrasjerte tabletter (se doseanbefalinger nedenfor i avsnittet "Spesielle populasjoner").

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

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

Overgang fra vitamin K-antagonister (VKA) til rivaroksaban

Ved behandling av DVT, LE og forebyggende behandling av tilbakefall bør VKA-behandling avbrytes og behandling med Rivaroxaban Accord initieres når INR (International Normalised Ratio) er $\leq 2,5$.

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

Overgang fra rivaroksaban til vitamin K-antagonister (VKA)

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

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

Overgang fra parenterale antikoagulanter til rivaroksaban

Hos pasienter som samtidig får en parenteral antikoagulant, seponeres den parenterale antikoagulant og rivaroksaban 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. intravenøs ufraksjonert heparin).

Overgang fra rivaroksaban til parenterale antikoagulanter

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Begrensede kliniske data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-29 ml/minutt) indikerer at plasmakonsentrasjonen av rivaroxaban er signifikant forhøyet. Rivaroxaban Accord 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).

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

- 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).

Nedsatt leverfunksjon

Rivaroxaban Accord 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).

Eldre

Ingen dosejustering (se pkt. 5.2)

Kroppsvekt

Ingen dosejustering (se pkt. 5.2)

Kjønn

Ingen dosejustering (se pkt. 5.2)

Pediatrisk populasjon

Rivaroxaban Accord startpakning skal ikke brukes hos barn i alderen 0 til 18 år fordi den er spesielt utviklet for behandling av voksne pasienter og er ikke egnet for bruk hos pediatriske pasienter.

Administrasjonsmåte

Rivaroxaban Accord er til oral bruk.

Tablettene skal tas sammen med mat (se pkt. 5.2).

Knuste tabletter

Til pasienter som ikke kan svelge hele tabletter, kan Rivaroxaban Accord-tabletten knuses og blandes med vann eller eplepuré umiddelbart før bruk og administreres oralt. Umiddelbart etter administrering av knuste Rivaroxaban Accord filmdrasjerte tabletter 15 mg eller 20 mg bør mat inntas.

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

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktiv klinisk signifikant blødning.

Lesjoner eller tilstander, dersom dette anses å være en betydelig risiko for alvorlig blødning. Dette kan omfatte nåværende eller nylig gastrointestinal 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 abnormaliteter.

Samtidig behandling med alle andre antikoagulanter, f.eks. ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinuks 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 Rivaroxaban Accord observeres nøye for tegn på blødning. Det er anbefalt å bruke det med forsiktighet ved tilstander med økt risiko for blødning. Administrering av Rivaroxaban Accord 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 rivaroksabaneksponering kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser, f.eks. ved overdosering og hastekirurgi (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt) kan plasmanivået av rivaroksaban være signifikant forhøyet (gjennomsnittlig 1,6 ganger), noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Rivaroxaban Accord 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 Accord bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon som samtidig får andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban (se pkt. 4.5).

Interaksjon med andre legemidler

Rivaroxaban Accord anbefales ikke brukt hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med azolantimykotika (som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) eller HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir). Disse virkestoffene er 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 (se pkt. 4.5).

Det må utvises forsiktighet ved samtidig behandling med legemidler som påvirker hemostasen, f.eks. ikke-steroid 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 tumorplassering, antineoplastisk behandling og sykdomsstadium. Tumorer i mage-tarmkanalen eller urogenitalsystemet har vært assosiert med en økt risiko for blødning under behandling med rivaroksaban.

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

Pasienter med kunstige klaffer

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

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

Rivaroxaban Accord 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 15 mg eller 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.

Basert på den generelle PK-karakteristikken ved minst 2x halveringstiden, bør det gå minst 18 timer etter siste administrering av rivaroksaban hos unge 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.

Doseringsanbefalinger før og etter invasive prosedyrer og kirurgiske inngrep

Dersom det er behov for en invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep bør behandlingen med Rivaroxaban Accord 15 mg/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.

Rivaroxaban Accord 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.

Informasjon om hjelpestoffer

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

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som "natriumfritt".

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

CYP3A4- og P-gp-hemmere

Samtidig administrering av rivaroksaban og ketokonazol (400 mg én gang daglig) eller ritonavir (600 mg to ganger daglig) økte 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 gjennomsnittlige 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 placent, 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 bør ikke kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

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

Indikasjon	Antall pasienter*	Total døgndose	Maksimal behandlings-varighet
Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi	6097	10 mg	39 dager
Forebygging av VTE hos klinisk syke pasienter	3997	10 mg	39 dager
Behandling av dyp venetrombose (DVT), lungeemboli (LE) og forebygging av tilbakefall	6790	Dag 1-21: 30 mg Dag 22 osv.: 20 mg Etter minst 6 måneder: 10 mg eller 20 mg	21 måneder
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos nyfødte født på termin, og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	329	Dose justert etter kroppsvekt for å oppnå en tilsvarende eksponering som det som er observert hos voksne behandlet for DVT med 20 mg rivaroksaban én gang daglig	12 måneder
Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	7750	20 mg	41 måneder
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	10 225	Henholdsvis 5 mg eller 10 mg administrert samtidig med enten ASA (acetylsalisylsyre) eller ASA pluss klopido-rel 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
	3256**	5 mg administrert samtidig med ASA	42 måneder

* Pasienter som er eksponert for minst én dose rivaroksaban

** Fra VOYAGER PAD-studien

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

Tabell 2: Frekvens av episoder med 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
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 organklassesystem (MedDRA) og etter frekvens.

Frekvenser er definert som:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ 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-studier med pediatriske pasienter

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
Anemi (inkl. respektive laboratorieparametere)	Trombocytose (inkl. økt blodplatetall) ^A , trombocytopeni			

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet				
	Allergisk reaksjon, allergisk dermatitt, angioødem og allergisk ødem		Anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk	
Nevrologiske sykdommer				
Svimmelhet, hodepine	Cerebral og intrakraniell blødning, synkope			
Øyesykdommer				
Øyeblødninger (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, ekkymose, kutan og subkutan blødning	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse DRESS-syndrom	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Smerter i ekstremiteter ^A	Hemartrose	Muskelblødning		Kompartmentsyndrom sekundært til en blødning
Sykdommer i nyre og urinveier				
Blødninger i urogenitaltraktus (inkl. hematuri og menoragi ^B), nedsatt nyrefunksjon (inkl. forhøyet kreatinin i blod, forhøyet urea i blod)				Nyresvikt/akutt nyresvikt sekundært til en blødning som er tilstrekkelig til å forårsake hypoperfusjon, antikoagulantrelatert nefropati
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.

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"). Pga. begrenset absorpsjon forventes maksimal effekt og ingen ytterligere økning i gjennomsnittlig plasmaeksposering ved supratherapeutiske doser på 50 mg rivaroksaban eller høyere. Et spesifikt reverseringsmiddel (andeksanet alfa) som motvirker rivaroksabans farmakodynamiske effekter er tilgjengelig (se preparatomtalen for andeksanet alfa).
Bruk av medisinsk kull for å redusere absorpsjonen ved overdosering med rivaroksaban kan overveies.

Behandling av blødninger

Dersom en blødningskomplikasjon oppstår hos en pasient som får rivaroksaban, skal neste administrering av rivaroksaban utsettes eller behandlingen seponeres, etter behov. Rivaroksaban har en halveringstid på ca. 5-13 timer (se pkt. 5.2). Behandling skal tilpasses individuelt ut fra alvorlighetsgrad og lokalisering av blødningen. Egnede symptomatiske behandling kan 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 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 personer som får rivaroksaban. Anbefalingen er også basert på begrensede prekliniske data. Gjentatt dosering av rekombinant faktor VIIa skal vurderes og titreres avhengig av forbedringer i blødningsstatus. Avhengig av tilgjengelighet lokalt, bør konsultasjon med 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 personer som får rivaroksaban. Det er verken vitenskapelig rasjonale for nytten av eller erfaring med bruk av det systemiske hemostatikumet desmopressin hos personer som får rivaroksaban. På grunn av den høye graden av plasmaproteinbinding er rivaroksaban antagelig ikke dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

Tabell 4: Effekt- og sikkerhetsresultater fra fase III Einstein DVT

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

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

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

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

I Einstein PE-studien (se tabell 5) 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"), hasardratio: 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 2,03,0) 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 5: Effekt- og sikkerhetsresultater fra fase III Einstein PE

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

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

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

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

Det ble utført en forhåndsspesifisert samlet analyse av resultatene av Einstein DVT- og Einstein PE-studiene (se tabell 6).

Tabell 6: 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 %)
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 7) 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 7: 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 8) 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 8: 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 hos mer enn 40 000 pasienter uten tidligere kreft fra fire land, ble rivaroksaban forskrevet til behandling eller forebygging av DVT og LE. Hendelsesratene per 100 pasientår for symptomatisk / klinisk manifestert VTE / tromboemboliske hendelser som resulterte i sykehusinnleggelse var fra 0,64 (95 % KI 0,40-0,97) i Storbritannia til 2,30 (95 % KI 2,11-2,51) i Tyskland. Blødning som resulterte i sykehusinnleggelse forekom ved hendelsesrater per 100 pasientår på 0,31 (95 % KI 0,23-0,42) for intrakraniell blødning, 0,89 % (95 % KI 0,67-1,17) for gastrointestinal blødning, 0,44 (95 % KI 0,26-0,74) for urogenital blødning og 0,41 (95 % KI 0,31-0,54) for annen blødning.

Pasienter med høy risiko 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.

Pediatrik populasjon

Rivaroxaban Accord startpakning er spesielt utviklet for behandling av voksne pasienter og er ikke egnet for bruk hos pediatriske pasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Rivaroksaban absorberes raskt med maksimumskonsentrasjoner (C_{max}) 2-4 timer etter tablettinntak. Oral absorpsjon av rivaroksaban er nesten fullstendig og oral biotilgjengelighet er høy (80-100 %) for tablett-dosen på 2,5 mg og 10 mg, uavhengig av om dosen tas på fastende eller ikke-fastende mage. Matinntak påvirker ikke AUC eller C_{max} ved dosen 2,5 mg og 10 mg rivaroksaban. Pga. redusert absorpsjonsgrad er oral biotilgjengelighet 66 % for 20 mg tablett i fastende tilstand. Når rivaroksaban 20 mg tablett 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 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 tablett 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. Sammenlignet med tablett sees en reduksjon i AUC og C_{max} på henholdsvis 29 % og 56 % når rivaroksaban granulat frigjøres i proksimal tynntarm. Eksponeringen er ytterligere redusert når rivaroksaban frigjøres i distal tynntarm eller i oppadstigende tykktarm. Administrering av rivaroksaban utenfor magesekken bør derfor unngås da dette kan føre til redusert absorpsjon og tilsvarende redusert eksponering for rivaroksaban.

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon og eliminasjon

Ca. 2/3 av rivaroksabandosen gjennomgår metabolsk nedbrytning, der halvparten utskilles renalt og den andre halvparten utskilles via fæces. Den siste 1/3 av administrert dose gjennomgår direkte renal utskillelse i form av uforandret virkestoff i urinen, hovedsakelig via aktiv renal sekresjon. Rivaroksaban metaboliseres via CYP3A4, CYP2J2 og CYP-uavhengige mekanismer. Oksidativ nedbrytning av morfolinondelen og hydrolyse av amidbindingene er de viktigste biotransformasjonsstedene. Basert på *in vitro*-undersøkelser er rivaroksaban et substrat for transportproteinene P-gp (P-glykoprotein) og Bcrp (brystkreftresistensprotein). Uforandret rivaroksaban er den viktigste komponenten i humant plasma, uten hovedmetabolitter eller aktive sirkulerende metabolitter til stede. Med en systemisk clearance på ca. 10 liter/time kan rivaroksaban klassifiseres som en forbindelse med lav clearance. Etter intravenøs tilførsel av en 1 mg dose er eliminasjonshalveringstiden ca. 4,5 timer. Etter oral tilførsel blir eliminasjonen begrenset av absorpsjonshastigheten. Eliminasjon av rivaroksaban fra plasma skjer med en terminal halveringstid på 5-9 timer hos unge personer og med en terminal halveringstid på 11-13 timer hos eldre.

Spesielle populasjoner

Kjønn

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

Eldre

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

Forskjellige vekt kategorier

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

Interetniske forskjeller

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Hemmingen av faktor Xa-aktivitet var økt med en faktor på 2,6 hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske frivillige. Forlengelse av PT var økt på lignende måte med en faktor på 2,1. Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon var mer følsomme for rivaroksaban, noe som resulterte i en brattere kurve i forholdet PK/PD mellom konsentrasjon og PT. Rivaroksaban er kontraindisert hos pasienter med leversykdom med mulig koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkludert cirrhotiske pasienter med Child Pugh B og C) (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon

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

På grunn av den høye plasmaproteinbindingen er rivaroksaban antagelig ikke dialyserbart.

Bruk hos pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt anbefales ikke. Rivaroksaban skal brukes med forsiktighet hos pasienter med kreatininclearance 15-29 ml/minutt (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske data hos pasienter

Hos pasienter som fikk 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 (22-535) og 32 (6-239) 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.

Pediatrisk populasjon

Rivaroxaban Accord er spesielt utviklet for behandling av voksne pasienter og er ikke egnet for bruk hos pediatriske pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

Det ble ikke sett effekter på fertilitet hos hann- eller hunnrotter. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter relatert til rivaroksabans farmakologiske virkningsmekanisme (det vil si blødningskomplikasjoner). Embryo-føtal toksitet (post-implantasjonstap, retardert/progressiv bendannelse, multiple svakt fargede leverflekker) og en økt forekomst av vanlige misdannelser så vel

som placentale forandringer er sett ved klinisk relevante plasmakonsentrasjoner. I de pre- og postnatale studiene hos rotte ble det sett redusert overlevelse for avkom ved doser som var toksiske for mordyret.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium (E468)
Natriumlaurylsulfat (E487)
Hypromellose 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
Silika, kolloidal vannfri (E551)
Magnesiumstearat (E572)

Filmdrasjering:

Makrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Titandioksid (E171)
Jernoksid, rødt (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Knuste tabletter

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5. Emballasje (type og innhold)

Startpakning for de første 4 ukene med behandling:
Gjennomsiktige blistere av PVC/aluminium i en foldekartong med 49 filmdrasjerte tabletter:

42 filmdrasjerte tabletter Rivaroxaban Accord 15 mg og 7 filmdrasjerte tabletter Rivaroxaban Accord 20 mg.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Knuste tabletter

Rivaroksabantabletter kan knuses og suspenderes i 50 ml vann og administreres via nasogastrisk sonde eller magesonde etter å ha bekreftet gastrisk plassering av sonden. Etterpå bør sonden skylles med vann. Siden rivaroksabanabsorpsjon 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. Etter administrering av en knust rivaroksaban tablett på 15 mg eller 20 mg, skal dosen deretter umiddelbart etterfølges av enteral ernæring.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spania

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1488/039

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 16. november 2020

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Polen

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spania

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Nederland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal før lansering utarbeide en pakning til opplæringsformål, beregnet for alle leger som kan forventes å forskrive/bruke Rivaroxaban Accord. Målet med pakningen til opplæringsformål er å gi økt oppmerksomhet rundt den potensielle risikoen for blødning under behandling med Rivaroxaban Accord og gi veiledning i hvordan denne risikoen skal håndteres.

Opplæringspakning til lege bør inneholde:

- Preparatomtale
- Forskriverveiledning
- Pasientkort [med samme tekst som i vedlegg III]

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sammen med legemiddelmyndighetene i hvert medlemsland komme til enighet om forskriverveiledningens innhold og format, samt en kommunikasjonsplan, før pakningen til opplæringsformål skal distribueres i dette medlemslandet. Forskriverveiledningen bør inneholde følgende nøkkelpunkter når det gjelder sikkerhet:

- Detaljer om hvilke populasjoner som potensielt har økt risiko for blødninger
- Anbefalinger om dosereduksjon hos populasjoner med risiko
- Veiledning for overgang fra eller til rivaroxabanbehandling
- Nødvendigheten av å ta 15 mg og 20 mg tabletter sammen med mat
- Behandling ved overdosering
- Bruk av koagulasjonstester og tolkning av disse
- Påse at alle pasienter gjøres oppmerksomme på følgende:
 - Tegn og symptomer på blødning og når helsepersonell bør oppsøkes
 - Viktigheten av å etterleve (compliance) behandlingen
 - Nødvendigheten av å ta 15 mg og 20 mg tabletter sammen med mat
 - Nødvendigheten av å alltid ha med seg pasientkortet som er inkludert i hver pakning
 - Nødvendigheten av å informere helsepersonell om at de tar Rivaroxaban Accord, dersom de har behov for en operasjon eller invasiv prosedyre.

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal også legge ved et pasientkort i hver legemiddelpakning med samme tekst som i vedlegg III.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE FOR 2,5 MG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rivaroxaban Accord 2,5 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjert tablett inneholder 2,5 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
168 filmdrasjerte tabletter
196 filmdrasjerte tabletter
10 x 1 filmdrasjerte tabletter
100 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/20/1488/001-008

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Rivaroxaban Accord 2,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER FOR 2,5 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletter
rivaroksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
ENDOSEBLISTERPAKNING (10 x 1 TABLETTER, 100 x 1 TABLETTER) FOR 2,5 MG**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletter

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER FOR 2,5 MG (14 TABLETTER KALENDERPAKNING)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletter
rivaroksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Man.
Tir.
Ons.
Tor.
Fre.
Lør.
Søn.

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
YTTERESKE OG ETIKETT FOR HDPE-BOKS FOR 2,5 MG**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 2,5 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 2,5 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter
500 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039

Spania (kun relevant for ytteresken, ikke relevant for etiketten på boksen)

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1488/009-011 (kun relevant for ytteresken, ikke relevant for etiketten på boksen)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTOLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rivaroxaban Accord 2,5 mg (kun relevant for ytteresken, ikke relevant for etiketten på boksen)

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet. (kun relevant for ytteresken, ikke relevant for etiketten på boksen)

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC (kun relevant for ytteresken, ikke relevant for etiketten på boksen)

SN (kun relevant for ytteresken, ikke relevant for etiketten på boksen)

NN (kun relevant for ytteresken, ikke relevant for etiketten på boksen)

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE FOR 10 MG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rivaroxaban Accord 10 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 10 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 filmdrasjerte tabletter
10 filmdrasjerte tabletter
14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
10 x 1 filmdrasjerte tabletter
100 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)
--

EU/1/20/1488/012-020

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTOLEVERING
--

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT
--

Rivaroxaban Accord 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER FOR 10 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletter
rivaroksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP ENDOSEBLISTERPAKNING (10 x 1 TABLETTER, 100 x 1 TABLETTER) FOR 10 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletter

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER FOR 10 MG (14 TABLETTER KALENDERPAKNING)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletter
rivaroksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Man.
Tir.
Ons.
Tor.
Fre.
Lør.
Søn.

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
YTTERESKE OG ETIKETT FOR HDPE-BOKS FOR 10 MG**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 10 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 10 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter
500 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,

Barcelona, 08039

Spania (kun relevant for ytteresken, ikke relevant for etiketten på boksen)

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1488/021-023 (kun relevant for ytteresken, ikke relevant for etiketten på boksen)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rivaroxaban Accord 10 mg (kun relevant for ytteresken, ikke relevant for etiketten på boksen)

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet. (kun relevant for ytteresken, ikke relevant for etiketten på boksen)

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC (kun relevant for ytteresken, ikke relevant for etiketten på boksen)

SN (kun relevant for ytteresken, ikke relevant for etiketten på boksen)

NN (kun relevant for ytteresken, ikke relevant for etiketten på boksen)

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE FOR 15 MG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rivaroxaban Accord 15 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 15 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmdrasjerte tabletter
14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
42 filmdrasjerte tabletter
48 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
10 x 1 filmdrasjerte tabletter
100 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget for bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig før barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1488/024-035

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Rivaroxaban Accord 15 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER FOR 15 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletter
rivaroksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP ENDOSEBLISTERPAKNING (10 x 1 TABLETTER, 100 x 1 TABLETTER) FOR 15 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletter

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN
--

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER FOR 15 MG (14 TABLETTER KALENDERPAKNING)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletter
rivaroksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Man.
Tir.
Ons.
Tor.
Fre.
Lør.
Søn.

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
YTTERESKE OG ETIKETT FOR HDPE-BOKS FOR 15 MG**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 15 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 15 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter
500 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR
BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,

Barcelona, 08039

Spania (kun relevant for ytteresken, ikke relevant for etiketten på boksen)

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1488/036-038 (kun relevant for ytteresken, ikke relevant for etiketten på boksen)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rivaroxaban Accord 15 mg (kun relevant for ytteresken, ikke relevant for etiketten på boksen)

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet. (kun relevant for ytteresken, ikke relevant for etiketten på boksen)

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC (kun relevant for ytteresken, ikke relevant for etiketten på boksen)

SN (kun relevant for ytteresken, ikke relevant for etiketten på boksen)

NN (kun relevant for ytteresken, ikke relevant for etiketten på boksen)

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE FOR 20 MG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rivaroxaban Accord 20 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 20 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmdrasjerte tabletter
14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
42 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
10 x 1 filmdrasjerte tabletter
100 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1488/040-050

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rivaroxaban Accord 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER FOR 20 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletter
rivaroksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
ENDOSEBLISTERPAKNING (10 x 1 TABLETTER, 100 x 1 TABLETTER) FOR 20 MG**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletter

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER FOR 20 MG (14 TABLETTER KALENDERPAKNING)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletter
rivaroksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Man.
Tir.
Ons.
Tor.
Fre.
Lør.
Søn.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
YTTERESKE OG ETIKETT FOR HDPE-BOKS FOR 20 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 20 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjert tablett inneholder 20 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmdrasjerte tabletter
90 filmdrasjerte tabletter
500 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,

Barcelona, 08039

Spania (kun relevant for ytteresken, ikke relevant for etiketten på boksen)

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1488/051-053 (kun relevant for ytteresken, ikke relevant for etiketten på boksen)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING

Legemiddel underlagt reseptplikt. (kun relevant for ytteresken, ikke relevant for etiketten på boksen)

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rivaroxaban Accord 20 mg (kun relevant for ytteresken, ikke relevant for etiketten på boksen)

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet. (kun relevant for ytteresken, ikke relevant for etiketten på boksen)

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC} (kun relevant for ytteresken, ikke relevant for etiketten på boksen)

SN (kun relevant for ytteresken, ikke relevant for etiketten på boksen)

NN (kun relevant for ytteresken, ikke relevant for etiketten på boksen)

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**YTTERESKE FOR STARTPAKNING (42 FILMDRASJERTE TABLETTER PÅ 15 MG OG 7 FILMDRASJERTE TABLETTER PÅ 20 MG) (INKLUDERT BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver røde, filmdrasjerte tablett for uke 1, 2 og 3 inneholder 15 mg rivaroksaban.
Hver mørkerøde, filmdrasjerte tablett for uke 4 inneholder 20 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hver pakning med 49 filmdrasjerte tabletter inneholder:
42 filmdrasjerte tabletter med 15 mg rivaroksaban
7 filmdrasjerte tabletter med 20 mg rivaroksaban

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

Startpakning

Denne startpakken er kun for de første 4 ukene med behandling.

DOSE

Dag 1 til 21: Én 15 mg tablett to ganger daglig (én 15 mg tablett om morgenen og én om kvelden) sammen med mat.

Fra dag 22: Én 20 mg tablett én gang daglig (tatt til samme tid hver dag) sammen med mat.

Dag 1 til 21: 15 mg 1 tablett to ganger daglig (én 15 mg tablett om morgenen og én om kvelden) sammen med mat.

Fra dag 22: 20 mg 1 tablett én gang daglig (tatt til samme tid hver dag) sammen med mat.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1488/039

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

FOLDEKARTONG FOR STARTPAKNING (42 FILMDRASJERTE TABLETTER PÅ 15 MG OG 7 FILMDRASJERTE TABLETTER PÅ 20 MG) (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver røde, filmdrasjerte tablett for uke 1, 2 og 3 inneholder 15 mg rivaroksaban.
Hver mørkerøde, filmdrasjerte tablett for uke 4 inneholder 20 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktosemonohydrat.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hver pakning med 49 filmdrasjerte tabletter inneholder:
42 filmdrasjerte tabletter med 15 mg rivaroksaban
7 filmdrasjerte tabletter på 20 mg rivaroksaban

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

Startpakning

Startpakningen er kun beregnet for de første 4 ukene med behandling.

Dag 1 til 21: Én 15 mg tablett to ganger daglig (én 15 mg tablett om morgenen og én om kvelden) sammen med mat.

Fra dag 22: Én 20 mg tablett én gang daglig (tatt til samme tid hver dag) sammen med mat.

DOSE og DOSEREGIME

Dag 1 til 21: Én 15 mg tablett to ganger daglig (én 15 mg tablett om morgenen og én om kvelden).

Fra dag 22: Én 20 mg tablett én gang daglig (tatt til samme tid hver dag).

Innledende behandling Rivaroxaban Accord 15 mg to ganger daglig De første 3 ukene
Kontinuerlig behandling Rivaroxaban Accord 20 mg én gang daglig Fra uke 4 Besøk legen din for
å sikre kontinuerlig behandling.
Skal tas sammen med mat.

Rivaroxaban Accord 15 mg
Behandlingsstart

15 mg
to ganger daglig
Startdato
UKE 1, UKE 2, UKE 3
DAG 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

sol som symbol
måne som symbol

Doseendring
Rivaroxaban Accord 20 mg
20 mg
én gang daglig
tatt til samme tid hver dag
Dato for doseendring
UKE 4
DAG 22 DAG 23 DAG 24 DAG 25 DAG 26 DAG 27 DAG 28

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spania

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER FOR STARTPAKNING I FOLDEKARTONG (42 FILMDRASJERTE TABLETTER PÅ 15 MG OG 7 FILMDRASJERTE TABLETTER PÅ 20 MG)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 15 mg

Rivaroxaban Accord 20 mg

rivaroksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

PASIENTKORT

Pasientkort

Accord

Rivaroxaban Accord **2,5 mg** (kryss av i boksen for å angi forskrevet dose)

Rivaroxaban Accord **10 mg** (kryss av i boksen for å angi forskrevet dose)

Rivaroxaban Accord **15 mg** (kryss av i boksen for å angi forskrevet dose)

Rivaroxaban Accord **20 mg** (kryss av i boksen for å angi forskrevet dose)

- ♦ **Ha alltid dette kortet med deg.**
- ♦ **Vis alltid frem kortet til lege eller tannlege før du begynner på en behandling.**

Jeg bruker antikoagulasjonsbehandling med Rivaroxaban Accord (rivaroksaban).

Navn:

Adresse:

Fødselsdato:

Vekt:

Andre legemidler/forhold:

I nødstilfelle, vennligst informer:

Legens navn:

Legens telefon:

Legens stempel:

Vennligst informer også:

Navn:

Telefon:

Relasjon:

Informasjon til helsepersonell:

- ♦ INR-verdier skal ikke brukes da de ikke er egnet til å måle antikoagulerende aktivitet for Rivaroxaban Accord.

Hva bør jeg vite om Rivaroxaban Accord?

- ♦ Rivaroxaban Accord fortynner blodet, noe som forhindrer at du får farlige blodpropper.
- ♦ Rivaroxaban Accord må tas nøyaktig som legen din har fortalt deg. For å sikre maksimal beskyttelse mot blodpropper må du **aldri hoppe over en dose**.
- ♦ Du må ikke slutte å ta Rivaroxaban Accord uten å snakke med legen din først, fordi det kan øke risikoen for blodpropper.
- ♦ Rådfør deg med helsepersonell dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, før du begynner med Rivaroxaban Accord.
- ♦ Fortell helsepersonell at du bruker Rivaroxaban Accord før kirurgiske inngrep eller andre inngrep.

Når bør jeg rådføre meg med legen min?

Når du tar et blodfortynnende middel som Rivaroxaban Accord er det viktig å være oppmerksom på mulige bivirkninger. Blødning er den vanligste bivirkningen. Ikke begynn å ta Rivaroxaban Accord hvis du vet at du har risiko for blødninger, uten å rådføre deg med legen din først. Ta umiddelbart kontakt med legen din hvis du har noen tegn eller symptomer på blødning, som f.eks.:

- ♦ smerte
- ♦ hevelser eller ubehag
- ♦ hodepine, svimmelhet eller svakhet
- ♦ uvanlige blåmerker, neseblod, blødende tannkjøtt, kuttsår som det tar lang tid før stanser å blø
- ♦ kraftigere menstruasjon eller vaginalblødning enn vanlig
- ♦ blod i urinen som farger den rosa eller brun, rød eller svart avføring
- ♦ opphosting av blod eller oppkast av blod eller oppkast som ligner på kaffegrut

Hvordan skal jeg ta Rivaroxaban Accord?

- ◆ For å sikre maksimal beskyttelse skal Rivaroxaban Accord
 - 2,5 mg kan tas med eller uten mat
 - 10 mg kan tas med eller uten mat
 - 15 mg skal tas sammen med mat
 - 20 mg skal tas sammen med mat

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Rivaroxaban Accord 2,5 mg filmdrasjerte tabletter

rivaroksaban

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Rivaroxaban Accord er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rivaroxaban Accord
3. Hvordan du bruker Rivaroxaban Accord
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rivaroxaban Accord
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Rivaroxaban Accord er og hva det brukes mot

Du får Rivaroxaban Accord fordi

- du har fått diagnosen akutt koronarsyndrom (en gruppe tilstander som omfatter hjerteinfarkt og ustabil angina, en alvorlig type brystsmerte) og det er vist at du har hatt en økning i visse blodverdier som har med hjertet å gjøre. Rivaroxaban Accord reduserer risikoen hos voksne for å få et nytt hjerteinfarkt og reduserer risikoen for å dø av hjerte- og karsykdom.

Rivaroxaban Accord vil ikke være det eneste legemidlet du får. Legen vil også be deg ta enten:

- acetylsalisylsyre eller
- acetylsalisylsyre sammen med klopido­grel eller tiklopidin.

eller

- du har fått påvist en høy risiko for å få blodpropp på grunn av koronar hjertesykdom (sykdom i kransarteriene i hjertet) eller perifer arteriesykdom (sykdom i blodårene i kroppen), som forårsaker symptomer.
Rivaroxaban Accord reduserer risikoen for å få blodpropp hos voksne.
Rivaroxaban Accord vil ikke være det eneste legemidlet du får. Legen vil også be deg ta acetylsalisylsyre. I noen tilfeller, dersom du får Rivaroxaban Accord etter en prosedyre for å åpne en avsmalnet eller lukket arterie i beinet ditt for å gjenopprette blodstrømmen, kan legen din også forskrive klopido­grel du kan ta i tillegg til acetylsalisylsyre i en kort periode.

Rivaroxaban Accord inneholder virkestoffet rivaroksaban og tilhører en gruppe legemidler som kalles antitrombotiske midler. Det virker ved å blokkere en blodkoagulasjonsfaktor (faktor Xa) og minsker dermed blodets tendens til å levre seg.

2. Hva du må vite før du bruker Rivaroxaban Accord

Bruk ikke Rivaroxaban Accord

- hvis du er allergisk overfor rivaroxaban eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- hvis du blør kraftig
- hvis du har en sykdom eller en tilstand i et organ i kroppen som gir økt risiko for alvorlig blødning (f.eks. magesår, skade eller blødning i hjernen, nylig har vært operert i hjernen eller øynene)
- hvis du tar andre legemidler som hemmer blodkoagulasjonen (f.eks. warfarin, dabigatran, apiksaban eller heparin), unntatt ved bytte av antikoagulerende behandling eller når du får heparin via en vene- eller arterieslange for å holde slangen åpen
- hvis du har akutt koronarsyndrom og tidligere har hatt en blødning eller blodpropp i hjernen (slag)
- hvis du har koronar hjertesykdom eller perifer arteriesykdom og tidligere har hatt hjerneblødning (slag) eller en blokkering i de små arteriene som forsyner vevet i de dype delene av hjernen med blod (lakunært slag) eller hvis du har hatt en blodpropp i hjernen (iskemisk, ikke-lakunært slag) den siste måneden
- hvis du har en leversykdom som fører til økt blødningsrisiko
- hvis du er gravid eller ammer

Bruk ikke Rivaroxaban Accord, og informer legen din hvis noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Rivaroxaban Accord.

Rivaroxaban Accord skal ikke brukes sammen med visse legemidler som reduserer blodkoaguleringen, slik som prasugrel eller tikagrelor, men kan tas sammen med acetylsalisylsyre og klopidoogrel/tiklopidin.

Vis forsiktighet ved bruk av Rivaroxaban Accord

- hvis du har økt blødningsrisiko, som kan være tilfelle ved for eksempel:
 - alvorlig nyresykdom, da nyrefunksjonen din kan påvirke den mengden legemiddel som er aktiv i kroppen din
 - dersom du tar andre legemidler som hemmer blodkoagulasjonen (f.eks. warfarin, dabigatran, apiksaban eller heparin), ved bytte av antikoagulerende behandling eller når du får heparin via en vene- eller arterieslange for å holde slangen åpen (se avsnittet "Andre legemidler og Rivaroxaban Accord")
 - blødningsforstyrrelser
 - svært høyt blodtrykk, som ikke kontrolleres med medisinsk behandling
 - sykdom i mage eller tarm som kan gi blødninger, f.eks. betennelse i tarm eller mage, eller betennelse i øsofagus (spiserør), f.eks. pga. gastroøsofageal refluks (sykdom der magesyre kommer opp i spiserøret) eller svulster i magen, i tarmene, i kjønnsorganene eller i urinveiene
 - et problem med blodårene i øynene (retinopati)
 - en lungesykdom der bronkiene utvides og fylles med puss (bronkiektasi), eller tidligere blødninger i lungene
 - er eldre enn 75 år
 - veier under 60 kg
 - dersom du har såkalt koronar hjertesykdom med alvorlige symptomer på hjertesvikt
- hvis du har en kunstig hjerteklaff
- hvis du vet at du har en sykdom som kalles antifosfolipidsyndrom (en sykdom i immunsystemet som forårsaker økt risiko for blodpropp) må du informere legen din om det. Legen vil bestemme om det er nødvendig å endre behandlingen.

Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg, må du informere legen din før du tar Rivaroxaban Accord. Legen vil bestemme om du skal behandles med dette legemidlet og om du trenger tettere oppfølging.

Hvis du har behov for en operasjon

- er det svært viktig at du tar Rivaroxaban Accord før og etter operasjonen nøyaktig på de tidspunktene legen har fortalt deg.
- Hvis det under operasjonen din benyttes et kateter eller gis en injeksjon i ryggspylen (f.eks. epidural- eller spinalbedøvelse eller smertelindring):
 - er det svært viktig at du før og etter injeksjonen eller fjerning av kateteret tar Rivaroxaban Accord nøyaktig på de tidspunktene legen har fortalt deg
 - fortell legen umiddelbart hvis du føler nummenhet eller svakhet i bena, eller har problemer med tarmen eller urinblæren etter avsluttet bedøvelse, fordi akuttbehandling er nødvendig.

Barn og ungdom

Rivaroxaban Accord er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år. Det er ikke tilstrekkelig informasjon om bruk hos barn og ungdom.

Andre legemidler og Rivaroxaban Accord

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

- **Hvis du tar**
 - visse legemidler mot soppinfeksjoner (f.eks. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), med mindre de bare påføres huden
 - ketokonazol tabletter (brukes til behandling av Cushings syndrom – når kroppen produserer for mye kortisol)
 - visse legemidler mot bakterieinfeksjoner (f.eks. klaritromycin, erytromycin)
 - visse antivirale legemidler mot HIV/AIDS (f.eks. ritonavir)
 - andre legemidler som hemmer blodkoagulasjonen (f.eks. enoksaparin, klopidothrel eller såkalte vitamin K-antagonister slik som warfarin og acenokumarol, prasugrel og tikagrelor (se avsnittet "Advarsler og forsiktighetsregler"))
 - betennelsesdempende og smertestillende legemidler (f.eks. naproxen eller acetylsalisylsyre)
 - dronedaron, et legemiddel til behandling av uregelmessig hjerterytme
 - visse legemidler for behandling av depresjon (selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI))

Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg, må du informere legen din før du tar Rivaroxaban Accord, fordi effekten av Rivaroxaban Accord kan bli forsterket. Legen vil bestemme om du skal behandles med dette legemidlet og om du trenger tettere oppfølging. Dersom legen tror det er økt risiko for å utvikle sår i mage eller tarm, kan han også gi deg forebyggende behandling mot magesår.

- **Hvis du tar**
 - visse legemidler til behandling av epilepsi (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)
 - prikkperikum (*Hypericum perforatum*), et naturlegemiddel brukt ved depresjon
 - rifampicin, et antibiotikum

Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg, må du informere legen din før du tar Rivaroxaban Accord, fordi effekten av Rivaroxaban Accord kan bli redusert. Legen vil bestemme om du skal behandles med Rivaroxaban Accord og om du trenger tettere oppfølging.

Graviditet og amming

Ikke bruk Rivaroxaban Accord hvis du er gravid eller ammer. Hvis det er en mulighet for at du kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon mens du tar Rivaroxaban Accord. Hvis du blir gravid mens du tar dette legemidlet, må du fortelle legen om det umiddelbart. Legen vil bestemme hvordan du skal behandles.

Kjøring og bruk av maskiner

Rivaroxaban Accord kan gi svimmelhet (vanlig bivirkning) eller besvimelse (mindre vanlig bivirkning) (se avsnitt 4 "Mulige bivirkninger"). Du bør ikke kjøre bil, sykle eller bruke verktøy eller maskiner dersom du har disse symptomene.

Rivaroxaban Accord inneholder laktose og natrium

Hvis legen din har fortalt deg at du ikke tåler visse sukkerarter, må du kontakte legen før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Rivaroxaban Accord

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye skal du ta

Den anbefalte dosen er én 2,5 mg tablett to ganger daglig. Ta Rivaroxaban Accord til omtrent samme tid hver dag (for eksempel, én tablett om morgenen og én tablett om kvelden). Dette legemidlet kan tas med eller uten mat.

Rådfør deg med legen om alternative måter å ta Rivaroxaban Accord på dersom du har problemer med å svelge hele tablett. Tabletten kan knuses og blandes med vann eller eplepuré umiddelbart før du tar den.

Dersom nødvendig kan legen gi deg den knuste tablett via en magesonde.

Rivaroxaban Accord vil ikke bli gitt til deg som eneste legemiddel.

Legen vil også be deg om å ta acetylsalisylsyre. Dersom du får Rivaroxaban Accord etter et akutt koronarsyndrom, kan det hende legen også be deg om å ta klopido­grel eller tiklopidin.

Dersom du får Rivaroxaban Accord etter en prosedyre for å åpne en avsmalnet eller lukket arterie i beinet ditt for å gjenopprette blodstrømmen, kan legen din også forskrive klopido­grel du kan ta i tillegg til acetylsalisylsyre i en kort periode.

Legen vil fortelle deg hvor store doser du skal ta av disse legemidlene (vanligvis mellom 75-100 mg acetylsalisylsyre daglig eller en daglig dose med 75-100 mg acetylsalisylsyre pluss enten en daglig dose med 75 mg klopido­grel eller en standarddose med tiklopidin).

Når skal du begynne å ta Rivaroxaban Accord

Oppstart av behandling med Rivaroxaban Accord etter et akutt koronarsyndrom skal skje så snart som mulig etter at det akutte koronarsyndromet har stabilisert seg, men tidligst 24 timer etter ankomst på sykehuset og på det tidspunktet parenteral (via injeksjon) antikoagulasjonsbehandling normalt avsluttes.

Legen din vil gi deg beskjed om når du skal begynne behandlingen med Rivaroxaban Accord dersom du har fått diagnosen koronar hjertesykdom eller perifer arteriesykdom.

Legen din vil bestemme hvor lenge du må fortsette behandlingen.

Dersom du tar for mye av Rivaroxaban Accord

Kontakt legen din umiddelbart hvis du har tatt for mange tabletter Rivaroxaban Accord. Hvis du tar for mye Rivaroxaban Accord, øker blødningsrisikoen.

Dersom du har glemt å ta Rivaroxaban Accord

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Hvis du glemmer en dose må du ta neste dose til vanlig tid.

Dersom du avbryter behandling med Rivaroxaban Accord

Ta Rivaroxaban Accord regelmessig og så lenge legen forskriver legemidlet til deg.

Du må ikke slutte å ta Rivaroxaban Accord uten først å snakke med legen din. Hvis du slutter å ta dette legemidlet kan det øke risikoen for at du får et nytt hjerteinfarkt eller slag eller dør av hjerte- og karsykdom.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Som alle lignende legemidler som forhindrer dannelse av blodpropper, kan Rivaroxaban Accord forårsake blødning som kan være livstruende. Store blødninger kan føre til plutselig fall i blodtrykket (sjokk). I noen tilfeller er det ikke sikkert blødningen er merkbar for deg.

Snakk med lege umiddelbart dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:

- **Tegn på blødning**
 - blødninger i hjernen eller innsiden av hodeskallen (symptomer kan omfatte hodepine, svakhet i en side, oppkast, anfall, nedsatt bevissthetsnivå og stiv nakke. Dette er en alvorlig medisinsk nødsituasjon. Oppsøk lege umiddelbart!)
 - langvarig eller kraftig blødning
 - uttalt svakhet, tretthet, blekhet, svimmelhet, hodepine, uforklarlig hevelse, pustevansker, brystmerter eller hjertekrampe (angina pectoris).

Legen kan bestemme at du skal følges opp tettere, eller at behandlingen skal endres.
- **Tegn på alvorlige hudreaksjoner**
 - hissig utslett som sprer seg, blemmer eller sår på slimhinnene, f.eks. i munnen eller øynene (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse).
 - en legemiddelreaksjon som gir utslett, feber, betennelse i indre organer, unormale tilstander i blodet og systemisk sykdom (DRESS-syndrom).

Hyppigheten av disse bivirkningene er svært sjeldne (opptil 1 av 10 000 brukere).
- **Tegn på alvorlige allergiske reaksjoner**
 - hevelser i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg, vanskeligheter med å svelge, elveblest og pusteproblemer, plutselig blodtrykksfall.

Hyppigheten av allergiske reaksjoner er svært sjeldne (anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk, forekommer hos opptil 1 av 10 000 brukere) og mindre vanlige (angioødem og allergisk ødem, forekommer hos opptil 1 av 100 brukere).

Samlet liste over mulige bivirkninger

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 brukere)

- nedsatt antall røde blodceller, som kan gjøre huden blek og forårsake svakhet eller pustevansker
- blødning i mage eller tarm, blødning i kjønnsorganer eller urinveier (inkludert blod i urinen og sterke menstruasjonsblødninger), neseblødning, blødninger i tannkjøtt
- blødning i øynene (inkludert blødninger i det hvite i øynene)
- blødning i vev eller et hulrom i kroppen (hematom, blåmerker)
- hoste opp blod
- blødninger fra huden eller under huden
- blødning etter en operasjon
- lekkasje av blod eller væske fra operasjonssår
- hevelse i armer/bein
- smerter i armer/bein

- nedsatt nyrefunksjon (kan ses i tester som utføres av legen)
- feber
- magesmerter, fordøyelsesbesvær, kvalme eller oppkast, forstoppelse, diaré
- lavt blodtrykk (symptomer kan være svimmelhet eller besvimelse når man reiser seg)
- generelt nedsatt styrke og energi (svakhet, tretthet), hodepine, svimmelhet
- utslett, kløe i huden
- blodprøver kan vise forhøyede nivåer for visse leverenzymmer.

Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 brukere)

- blødninger i hjernen eller innsiden av hodeskallen (se ovenfor, tegn på blødning)
- blødning i et ledd som forårsaker smerter og hevelse
- lavt antall blodplater (trombocytopeni). Blodplater bidrar til at blodet leverer seg.
- allergiske reaksjoner, inkludert allergiske hudreaksjoner
- nedsatt leverfunksjon (kan ses i tester som utføres av legen din)
- blodprøver kan vise økte nivåer av bilirubin, enkelte bukspyttkjertel- eller leverenzymmer eller økt antall blodplater
- besvimelse
- føle seg uvel
- rask hjerterytme
- munntørrehet
- elveblest.

Sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 1000 brukere)

- blødninger i en muskel
- nedsatt gallefunksjon (kolestase), leverbetennelse inkludert leverskade (hepatitt, inkludert hepatocellulær skade)
- gulfarging av hud og øyne (gulsott)
- lokale hevelser
- ansamling av blod (hematom) i lysken som skyldes en komplikasjon etter inngrep i hjertet der et kateter settes inn i en blodåre i beinet (pseudoaneurisme).

Svært sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 10 000 brukere)

- oppbygging av eosinofile celler, en type hvite granulocytiske blodceller som forårsaker betennelse i lungene ([eosinofil pneumoni](#))

Ikke kjent (frekvensen kan ikke bestemmes ut ifra tilgjengelig informasjon)

- nyresvikt etter en alvorlig blødning
- blødning i nyren, noen ganger med blod i urinen, som fører til at nyrene ikke fungerer ordentlig (antikoagulantrelatert nefropati)
- økt trykk i muskler i bein eller armer etter en blødning. Dette kan føre til smerter, hevelser, endret sansefølelse, nummenhet eller lammelse (kompartmentsyndrom etter en blødning).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Rivaroxaban Accord

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt både på esken og på hvert blister eller boks etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Knuste tabletter

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

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Rivaroxaban Accord

- Virkestoff er rivaroksaban. Hver tablett inneholder 2,5 mg rivaroksaban.
- Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Krysskarmellosenatrium (E468)

Natriumlaurylsulfat (E487)

Hypromellose 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)

Silika, kolloidal vannfri (E551)

Magnesiumstearat (E572)

Filmdrasjering

Makrogol 4000 (E1521)

Hypromellose 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)

Titandioksid (E171)

Jernoksid, gult (E172)

Hvordan Rivaroxaban Accord ser ut og innholdet i pakningen

Rivaroxaban Accord 2,5 mg filmdrasjerte tabletter er lysegule, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med diameter på ca. 6,00 mm, merket med "IL4" på den ene siden og ingenting på den andre siden.

Rivaroxaban Accord filmdrasjerte tabletter er pakket i gjennomsiktige blistere av PVC/aluminium som leveres i

- blistere med 28, 56, 98, 100, 168 eller 196 tabletter eller
- perforerte endoseblistere med 10 x 1 eller 100 x 1 tabletter.

Rivaroxaban Accord filmdrasjerte tabletter leveres også i HDPE-bokser som inneholder 30, 90 eller 500 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,

Barcelona, 08039

Spania

Tilvirker

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.

Ul. Lutomierska 50,

95-200 Pabianice, Polen

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spania

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Nederland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Rivaroxaban Accord 10 mg filmdrasjerte tabletter

rivaroksaban

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Rivaroxaban Accord er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rivaroxaban Accord
3. Hvordan du bruker Rivaroxaban Accord
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rivaroxaban Accord
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Rivaroxaban Accord er og hva det brukes mot

Rivaroxaban Accord inneholder virkestoffet rivaroksaban og brukes hos voksne til

- å forebygge blodpropp i blodårene etter innsettelse av hoftede- eller kneleddsproteser. Legen din har forskrevet dette legemidlet til deg fordi det er høyere risiko for at du kan få blodpropp etter en operasjon.
- behandling av blodpropper i blodårer (vener) i beina dine (dyp venetrombose) og i blodårer i lungene (lungeemboli), og til å forebygge at blodpropper oppstår på nytt i blodårer i beina dine og/eller lungene.

Rivaroxaban Accord tilhører en gruppe legemidler som kalles antitrombotiske midler. Det virker ved å blokkere en blodkoagulasjonsfaktor (faktor Xa) og minsker dermed blodets tendens til å levre seg.

2. Hva du må vite før du bruker Rivaroxaban Accord

Bruk ikke Rivaroxaban Accord

- hvis du er allergisk overfor rivaroksaban eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- hvis du blør kraftig
- hvis du har en sykdom eller en tilstand i et organ i kroppen som gir økt risiko for alvorlig blødning (f.eks. magesår, skade eller blødning i hjernen, nylig har vært operert i hjernen eller øynene)
- hvis du tar andre legemidler som hemmer blodkoagulasjonen (f.eks. warfarin, dabigatran, apiksaban eller heparin), unntatt ved bytte av antikoagulerende behandling eller når du får heparin via en vene- eller arterieslange for å holde slangen åpen
- hvis du har en leversykdom som fører til økt blødningsrisiko
- hvis du er gravid eller ammer

Bruk ikke Rivaroxaban Accord, og informer legen din hvis noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Rivaroxaban Accord.

Vis forsiktighet ved bruk av Rivaroxaban Accord

- hvis du har økt blødningsrisiko, som kan være tilfelle ved for eksempel:
 - moderat til alvorlig nyresykdom, da nyrefunksjonen din kan påvirke den mengden legemiddel som er aktiv i kroppen din
 - dersom du tar andre legemidler som hemmer blodkoagulasjonen (f.eks. warfarin, dabigatran, apiksaban eller heparin), ved bytte av antikoagulerende behandling eller når du får heparin via en vene- eller arterieslange for å holde slangen åpen (se avsnittet "Andre legemidler og Rivaroxaban Accord")
 - blødningsforstyrrelser
 - svært høyt blodtrykk, som ikke kontrolleres med medisinsk behandling
 - sykdom i mage eller tarm som kan gi blødninger, f.eks. betennelse i tarm eller mage, eller betennelse i øsofagus (spiserør), f.eks. pga. gastroøsofageal refluks (sykdom der magesyre kommer opp i spiserøret) eller svulster i magen, i tarmene, i kjønnsorganene eller i urinveiene
 - et problem med blodårene i øynene (retinopati)
 - en lungesykdom der bronkiene utvides og fylles med puss (bronkiektasi), eller tidligere blødning i lungene
- hvis du har en kunstig hjerteklaff
- hvis legen din har påvist ustabil blodtrykk hos deg, eller det er planlagt at du skal ha annen behandling eller operasjon for å fjerne en blodpropp fra lungene.
- hvis du vet at du har en sykdom som kalles antifosfolipidsyndrom (en sykdom i immunsystemet som forårsaker økt risiko for blodpropp) må du informere legen din om det. Legen vil bestemme om det er nødvendig å endre behandlingen

Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg, må du informere legen din før du tar Rivaroxaban Accord. Legen vil bestemme om du skal behandles med dette legemidlet og om du trenger tettere oppfølging.

Hvis du har behov for en operasjon

- er det svært viktig at du tar Rivaroxaban Accord før og etter operasjonen nøyaktig på de tidspunktene legen har fortalt deg.
- Hvis det under operasjonen din skal benyttes et kateter eller gis en injeksjon i ryggspylen (f.eks. epidural- eller spinalbedøvelse eller smertelindring):
 - er det svært viktig at du tar Rivaroxaban Accord nøyaktig på de tidspunktene legen har fortalt deg
 - fortell legen umiddelbart hvis du føler nummenhet eller svakhet i bena, eller har problemer med tarmen eller urinblæren etter avsluttet bedøvelse, fordi akuttbehandling er nødvendig.

Barn og ungdom

Rivaroxaban Accord er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år. Det er ikke tilstrekkelig informasjon om bruk hos barn og ungdom.

Andre legemidler og Rivaroxaban Accord

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Hvis du tar

- visse legemidler mot soppinfeksjoner (f.eks. flukokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), med mindre de bare påføres huden
- ketokonazol tabletter (brukes til behandling av Cushings syndrom – når kroppen produserer for mye kortisol)
- visse legemidler mot bakterieinfeksjoner (f.eks. klaritromycin, erytromycin)
- visse antivirale legemidler mot HIV/AIDS (f.eks. ritonavir)
- andre legemidler som hemmer blodkoagulasjonen (f.eks. enoksaparin, klopidoogrel eller såkalte vitamin K-antagonister slik som warfarin og acenokumarol)

- betennelsesdempende og smertestillende legemidler (f.eks. naproksen eller acetylsalisylsyre)
- dronedaron, et legemiddel til behandling av uregelmessig hjerterytme
- visse legemidler for behandling av depresjon (selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI))

Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg, må du informere legen **din** før du tar Rivaroxaban Accord, fordi effekten av Rivaroxaban Accord kan bli forsterket. Legen vil bestemme om du skal behandles med dette legemidlet og om du trenger tettere oppfølging.

Dersom legen tror det er økt risiko for å utvikle sår i mage eller tarm, kan han også gi deg forebyggende behandling mot magesår.

Hvis du tar

- visse legemidler til behandling av epilepsi (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)
- prikkperikum (*Hypericum perforatum*), et naturlegemiddel brukt ved depresjon
- rifampicin, et antibiotikum

Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg, må du informere legen **din** før du tar Rivaroxaban Accord, fordi effekten av Rivaroxaban Accord kan bli redusert. Legen vil bestemme om du skal behandles med Rivaroxaban Accord og om du trenger tettere oppfølging.

Graviditet og amming

Ikke bruk Rivaroxaban Accord hvis du er gravid eller ammer. Hvis det er en mulighet for at du kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon mens du tar Rivaroxaban Accord. Hvis du blir gravid mens du tar dette legemidlet, må du fortelle legen om det umiddelbart. Han/hun vil bestemme hvordan du skal behandles.

Kjøring og bruk av maskiner

Rivaroxaban Accord kan gi svimmelhet (vanlig bivirkning) eller besvimelse (mindre vanlig bivirkning) (se avsnitt 4 "Mulige bivirkninger"). Du bør ikke kjøre bil, sykle eller bruke verktøy eller maskiner dersom du har disse symptomene.

Rivaroxaban Accord inneholder laktose og natrium

Hvis legen din har fortalt deg at du ikke tåler visse sukkerarter, må du kontakte legen før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Rivaroxaban Accord

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye skal du ta

- Til forebygging av blodpropper i blodårer (vener) etter hofte- eller kneprotesekirurgi
Den anbefalte dosen er én tablett Rivaroxaban Accord 10 mg én gang daglig.
- Til behandling av blodpropper i blodårer (vener) i beina dine og blodpropper i blodårer i lungene og for å forebygge at blodpropper kommer tilbake
Etter minst 6 måneder med blodkoagulasjonsbehandling, er den anbefalte dosen enten én 10 mg tablett én gang daglig eller én 20 mg tablett én gang daglig. Legen din har forskrevet Rivaroxaban Accord 10 mg én gang daglig til deg.

Svelg tabletten, helst med vann.

Rivaroxaban Accord kan tas med eller uten mat.

Rådfør deg med legen om alternative måter å ta Rivaroxaban Accord på dersom du har problemer med å svelge hele tablettene. Tabletten kan knuses og blandes med vann eller eplepuré umiddelbart før du tar den.

Dersom nødvendig kan legen gi deg den knuste tablettene via en magesonde.

Når skal du ta Rivaroxaban Accord

Ta tablettene hver dag til legen sier at du skal slutte.

Forsøk å ta tablettene til samme tid hver dag, da blir det lettere å huske å ta den.

Legen din vil bestemme hvor lenge du må fortsette behandlingen.

Til forebygging av blodpropper i blodårer (vener) etter hofte- eller kneprotesekirurgi:

Ta den første tablettene 6-10 timer etter operasjonen.

Hvis du har hatt en større hofteoperasjon, skal du vanligvis ta tablettene i 5 uker.

Hvis du har hatt en større kneoperasjon, skal du vanligvis ta tablettene i 2 uker.

Dersom du tar for mye av Rivaroxaban Accord

Kontakt legen din umiddelbart hvis du har tatt for mange Rivaroxaban Accord-tabletter. Hvis du tar for mye Rivaroxaban Accord, øker blødningsrisikoen.

Dersom du har glemt å ta Rivaroxaban Accord

Dersom du har glemt en dose, tar du den så snart du husker det. Ta neste tablett neste dag, og fortsett med å ta én tablett én gang daglig som normalt.

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Rivaroxaban Accord

Du må ikke slutte å ta Rivaroxaban Accord uten først å snakke med legen din. Rivaroxaban Accord brukes nemlig til å forebygge en alvorlig tilstand.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Som alle lignende legemidler som forhindrer dannelse av blodpropper, kan Rivaroxaban Accord forårsake blødninger som kan være livstruende. Store blødninger kan føre til plutselig fall i blodtrykket (sjokk). I noen tilfeller er det ikke sikkert blødningen er merkbar for deg.

Snakk med lege umiddelbart dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:

- **Tegn på blødning**
 - blødninger i hjernen eller innsiden av hodeskallen (symptomer kan omfatte hodepine, svakhet i en side, oppkast, anfall, nedsatt bevissthetsnivå og stiv nakke. Dette er en alvorlig medisinsk nødsituasjon. Oppsøk lege umiddelbart!)
 - langvarig eller kraftig blødning
uttalt svakhet, tretthet, blekhet, svimmelhet, hodepine, uforklarlig hevelse, pustevansker, brystmerter eller hjertekrampe (angina pectoris).Legen kan bestemme at du skal følges opp tettere, eller at behandlingen skal endres.
- **Tegn på alvorlig hudreaksjoner**
 - hissig utslett som sprer seg, blemmer eller sår på slimhinnene, f.eks. i munnen eller øynene (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse).
 - en legemiddelreaksjon som gir utslett, feber, betennelse i indre organer, unormale tilstander i blodet og systemisk sykdom (DRESS-syndrom).Hyppigheten av disse bivirkningene er svært sjeldne (opptil 1 av 10 000 brukere).

- **Tegn på alvorlige allergiske reaksjoner**

- hevelser i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg, vanskeligheter med å svelge, elveblest og pusteproblemer, plutselig blodtrykksfall.

Hyppigheten av allergiske reaksjoner er svært sjeldne (anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk, forekommer hos opptil 1 av 10 000 brukere) og mindre vanlige (angioødem og allergisk ødem, forekommer hos opptil 1 av 100 brukere).

Samlet liste over mulige bivirkninger

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 brukere)

- nedsatt antall røde blodceller, som kan gjøre huden blek og forårsake svakhet eller pustevansker
- blødning i mage eller tarm, blødning i kjønnsorganer eller urinveier (inkludert blod i urinen og sterke menstruasjonsblødninger), neseblødning, blødninger i tannkjøttet
- blødning i øynene (inkludert blødninger i det hvite i øynene)
- blødning i vev eller et hulrom i kroppen (hematom, blåmerker)
- hoste opp blod
- blødninger fra huden eller under huden
- blødning etter en operasjon
- lekkasje av blod eller væske fra operasjonssår
- hevelse i armer/bein
- smerter i armer/bein
- nedsatt nyrefunksjon (kan ses i tester som utføres av legen din)
- feber
- magesmerter, fordøyelsesbesvær, kvalme eller oppkast, forstoppelse, diaré
- lavt blodtrykk (symptomer kan være svimmelhet eller besvimelse når man reiser seg)
- generelt nedsatt styrke og energi (svakhet, tretthet), hodepine, svimmelhet
- utslett, kløe i huden
- blodprøver kan vise forhøyede nivåer for visse leverenzzymer.

Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 brukere)

- blødninger i hjernen eller innsiden av hodeskallen (se ovenfor, tegn på blødning)
- blødning i et ledd som forårsaker smerter og hevelse
- lavt antall blodplater (trombocytopeni). Blodplater bidrar til at blodet leverer seg.
- allergiske reaksjoner, inkludert allergiske hudreaksjoner
- nedsatt leverfunksjon (kan ses i tester som utføres av legen din)
- blodprøver kan vise økte nivåer av bilirubin, enkelte bukspyttkjertel- eller leverenzzymer eller økt antall blodplater
- besvimelse
- føle seg uvel
- rask hjerterytme
- munntørhet
- elveblest.

Sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 1000 brukere)

- blødninger i en muskel
- nedsatt gallefunksjon (kolestase), leverbetennelse inkludert leverskade (hepatitt, inkludert hepatocellulær skade)
- gulfarging av hud og øyne (gulsott)
- lokale hevelser
- ansamling av blod (hematom) i lysken som skyldes en komplikasjon etter inngrep i hjertet der et kateter settes inn en blodåre i beinet (pseudoaneurisme).

Svært sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 10 000 brukere)

- oppbygging av eosinofile celler, en type hvite granulocytiske blodceller som forårsaker betennelse i lungene ([eosinofil pneumoni](#))

Ikke kjent (frekvensen kan ikke bestemmes ut ifra tilgjengelig informasjon)

- nyresvikt etter en alvorlig blødning
- blødning i nyren, noen ganger med blod i urinen, som fører til at nyrene ikke fungerer ordentlig (antikoagulantrelatert nefropati)
- økt trykk i muskler i bein eller armer etter en blødning. Dette kan føre til smerter, hevelser, endret sansefølelse, nummenhet eller lammelse (kompartmentsyndrom etter en blødning).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Rivaroxaban Accord

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på hvert blister eller boks etter “EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Knuste tabletter

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

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Rivaroxaban Accord

- Virkestoff er rivaroksaban. Hver tablett inneholder 10 mg rivaroksaban.
- Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat

Krysskarmellosenatrium (E468)

Natriumlaurylsulfat (E487)

Hypromellose 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)

Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)

Silika, kolloidal vannfri (E551)

Magnesiumstearat (E572)

Filmdrasjering

Makrogol 4000 (E1521)

Hypromellose 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)

Titandioksid (E171)

Jernoksid, rødt (E172)

Hvordan Rivaroxaban Accord ser ut og innholdet i pakningen

Rivaroxaban Accord 10 mg filmdrasjerte tabletter er lyserosa til rosa, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med diameter på ca. 6,00 mm, merket med “IL1” på den ene siden og ingenting på den andre siden.

Rivaroxaban Accord filmdrasjerte tabletter er pakket i gjennomsiktige blistere av PVC/aluminium som leveres i

- blistere med 5, 10, 14, 28, 30, 98 eller 100 tabletter eller
- perforerte endoseblistere med 10 x 1 eller 100 x 1 tabletter.

Rivaroxaban Accord filmdrasjerte tabletter leveres også i HDPE-bokser som inneholder 30, 90 eller 500 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6^a Planta,
Barcelona, 08039
Spania

Tilvirker

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Polen

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spania

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Nederland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Rivaroxaban Accord 15 mg filmdrasjerte tabletter

Rivaroxaban Accord 20 mg filmdrasjerte tabletter

rivaroksaban

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Rivaroxaban Accord er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rivaroxaban Accord
3. Hvordan du bruker Rivaroxaban Accord
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rivaroxaban Accord
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Rivaroxaban Accord er og hva det brukes mot

Rivaroxaban Accord inneholder virkestoffet rivaroksaban og brukes hos voksne til:

- forebygging av blodpropp i hjernen (slag) eller andre blodårer i kroppen din dersom du har en form for uregelmessig hjerterytme som kalles ikke-klaffeassosiert atrieflimmer.
- behandling av blodpropper i blodårer (vener) i beina dine (dyp venetrombose) og i blodårer i lungene (lungeemboli), og til å forebygge at blodpropper oppstår på nytt i blodårer i beina dine og/eller lungene.

Rivaroxaban Accord brukes hos barn og ungdom under 18 år og med en kroppsvekt på 30 kg eller mer til å:

- behandle blodpropper og forhindre tilbakevendende blodpropper i venene eller i blodkarene i lungene, etter innledende behandling på minst 5 dager med legemidler som injiseres, som brukes til å behandle blodpropper.

Rivaroxaban Accord tilhører en gruppe legemidler som kalles antitrombotiske midler. Det virker ved å blokkere en blodkoagulasjonsfaktor (faktor Xa) og minsker dermed blodets tendens til å levre seg.

2. Hva du må vite før du bruker Rivaroxaban Accord

Bruk ikke Rivaroxaban Accord

- hvis du er allergisk overfor rivaroksaban eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- hvis du blør kraftig
- hvis du har en sykdom eller en tilstand i et organ i kroppen som gir økt risiko for alvorlig blødning (f.eks. magesår, skade eller blødning i hjernen, nylig har vært operert i hjernen eller øynene)
- hvis du tar andre legemidler som hemmer blodkoagulasjonen (f.eks. warfarin, dabigatran, apiksaban eller heparin), unntatt ved bytte av antikoagulerende behandling eller når du får heparin via en vene- eller arterieslange for å holde den åpen.
- hvis du har en leversykdom som fører til økt blødningsrisiko
- hvis du er gravid eller ammer

Bruk ikke Rivaroxaban Accord, og informer legen din hvis noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Rivaroxaban Accord.

Vis forsiktighet ved bruk av Rivaroxaban Accord

- hvis du har økt blødningsrisiko, som kan være tilfelle ved for eksempel:
 - alvorlig nyresykdom for voksne og moderat eller alvorlig nyresykdom for barn og ungdom, da nyrefunksjonen din kan påvirke den mengden legemiddel som er aktiv i kroppen din
 - dersom du tar andre legemidler som hemmer blodkoagulasjonen (f.eks. warfarin, dabigatran, apiksaban eller heparin), ved bytte av antikoagulerende behandling eller når du får heparin via en vene- eller arterieslange for å holde slangen åpen (se avsnittet "Andre legemidler og Rivaroxaban Accord")
 - blødningsforstyrrelser
 - svært høyt blodtrykk, som ikke kontrolleres med medisinsk behandling
 - sykdom i mage eller tarm som kan gi blødninger, f.eks. betennelse i tarm eller mage, eller betennelse i øsofagus (spiserør), f.eks. pga. gastroøsofageal refluks (sykdom der magesyre kommer opp i spiserøret) eller svulster i magen, i tarmene, i kjønnsorganene eller i urinveiene
 - et problem med blodårene i øynene (retinopati)
 - en lungesykdom der bronkiene utvides og fylles med puss (bronkiektasi), eller tidligere blødninger i lungene
- hvis du har en kunstig hjerteklaff
- hvis legen din har påvist ustabil blodtrykk hos deg, eller det er planlagt at du skal ha annen behandling eller operasjon for å fjerne en blodpropp fra lungene
- hvis du vet at du har en sykdom som kalles antifosfolipidsyndrom (en sykdom i immunsystemet som forårsaker økt risiko for blodpropp) må du informere legen din om det. Legen vil bestemme om det er nødvendig å endre behandlingen

Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg, må du informere legen din før du tar Rivaroxaban Accord. Legen vil bestemme om du skal behandles med dette legemidlet og om du trenger tettere oppfølging.

Hvis du har behov for en operasjon

- er det svært viktig at du tar Rivaroxaban Accord før og etter operasjonen nøyaktig på de tidspunktene legen har fortalt deg.
- Hvis det under operasjonen din skal benyttes et kateter eller gis en injeksjon i ryggspylen (f.eks. epidural- eller spinalbedøvelse eller smertelindring):
 - er det svært viktig at du før og etter injeksjonen eller fjerning av kateteret tar Rivaroxaban Accord nøyaktig på de tidspunktene legen har fortalt deg
 - fortell legen umiddelbart hvis du føler nummenhet eller svakhet i bena, eller har problemer med tarmen eller urinblæren etter avsluttet bedøvelse, fordi akuttbehandling er nødvendig.

Barn og ungdom

Rivaroxaban Accord er **ikke anbefalt til barn som veier under 30 kg**. Det er ikke tilstrekkelig informasjon om bruk av Rivaroxaban Accord hos barn og ungdom ved indikasjon for voksne.

Andre legemidler og Rivaroxaban Accord

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Hvis du tar

- visse legemidler mot soppinfeksjoner (f.eks. flukokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), med mindre de bare påføres huden
- ketokonazol tabletter (brukes til behandling av Cushings syndrom – når kroppen produserer for mye kortisol)
- visse legemidler mot bakterieinfeksjoner (f.eks. klaritromycin, erytromycin)
- visse antivirale legemidler mot HIV/AIDS (f.eks. ritonavir)
- andre legemidler som hemmer blodkoagulasjonen (f.eks. enoksaparin, klopidoogrel eller såkalte vitamin K-antagonister slik som warfarin og acenokumarol)
- betennelsesdempende og smertestillende legemidler (f.eks. naproksen eller acetylsalisylsyre)
- dronedaron, et legemiddel til behandling av uregelmessig hjerterytme
- visse legemidler for behandling av depresjon (selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI)).

Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg, må du informere legen før du tar Rivaroxaban Accord, fordi effekten av Rivaroxaban Accord kan bli forsterket. Legen vil bestemme om du skal behandles med dette legemidlet og om du trenger tettere oppfølging.

Dersom legen tror det er økt risiko for å utvikle sår i mage eller tarm, kan han også gi deg forebyggende behandling mot magesår.

Hvis du tar

- visse legemidler til behandling av epilepsi (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)
- prikkperikum (*Hypericum perforatum*), et naturlegemiddel brukt ved depresjon
- rifampicin, et antibiotikum.

Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg, må du informere legen din før du tar Rivaroxaban Accord, fordi effekten av Rivaroxaban Accord kan bli redusert. Legen vil bestemme om du skal behandles med Rivaroxaban Accord og om du trenger tettere oppfølging.

Graviditet og amming

Ikke bruk Rivaroxaban Accord hvis du er gravid eller ammer. Hvis det er en mulighet for at du kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon mens du tar Rivaroxaban Accord. Hvis du blir gravid mens du tar dette legemidlet, må du fortelle legen om det umiddelbart. Han/hun vil bestemme hvordan du skal behandles.

Kjøring og bruk av maskiner

Rivaroxaban Accord kan gi svimmelhet (vanlig bivirkning) eller besvimelse (mindre vanlig bivirkning) (se avsnitt 4, "Mulige bivirkninger"). Du bør ikke kjøre bil, sykle eller bruke verktøy eller maskiner dersom du har disse symptomene.

Rivaroxaban Accord inneholder laktose og natrium

Hvis legen din har fortalt deg at du ikke tåler visse sukkerarter, må du kontakte legen før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Rivaroxaban Accord

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Du må ta Rivaroxaban Accord sammen med et måltid.
Svelg helst tablett(e) med vann.

Rådfør deg med legen om alternative måter å ta Rivaroxaban Accord på dersom du har problemer med å svelge tablettene hel. Tabletten kan knuses og blandes med vann eller eplepuré umiddelbart før du tar den. Spis mat umiddelbart etter inntak av denne blandingen. Dersom nødvendig kan legen gi deg den knuste tablettene via en magesonde.

Hvor mye skal du ta

- **Voksne**

- Til forebygging av blodpropp i hjernen (slag) eller andre blodårer i kroppen din. Den anbefalte dosen er én tablett Rivaroxaban Accord 20 mg én gang daglig. Dersom du har nyreproblemer, kan dosen reduseres til én tablett Rivaroxaban Accord 15 mg én gang daglig.

Dersom du har behov for et inngrep for å behandle trange blodårer i hjertet ditt (kalles utblokking eller PCI (perkutan koronarintervensjon) med innsetting av en stent), er det begrenset erfaring med å redusere dosen til én tablett Rivaroxaban Accord 15 mg én gang daglig (eller til én tablett Rivaroxaban Accord 10 mg én gang daglig dersom du har nedsatt nyrefunksjon) i tillegg til et såkalt platehemmende legemiddel, som klopidoogrel.

- Til behandling av blodpropper i blodårer (vener) i beina dine og blodpropper i blodårer i lungene og for å forebygge at blodpropper kommer tilbake. Den anbefalte dosen er én tablett Rivaroxaban Accord 15 mg to ganger daglig de første 3 ukene. Ved fortsatt behandling etter disse 3 ukene er den anbefalte dosen én tablett Rivaroxaban Accord 20 mg én gang daglig. Etter minst 6 måneder med blodkoagulasjonsbehandling, kan legen bestemme om behandling skal fortsette med enten én 10 mg tablett én gang daglig eller én 20 mg tablett én gang daglig. Dersom du har nyreproblemer og tar én tablett Rivaroxaban Accord 20 mg én gang daglig, og risikoen for blødning er større enn risikoen for å få en ny blodpropp, kan legen bestemme at dosen skal reduseres til én tablett Rivaroxaban Accord 15 mg én gang daglig ved behandling etter 3 uker.

- **Barn og ungdom**

Dosen av Rivaroxaban Accord avhenger av kroppsvekten og beregnes av legen.

- Den anbefalte dosen for barn og ungdom med en **kroppsvekt på mellom 30 kg og under 50 kg** er én tablett med **Rivaroxaban Accord 15 mg** én gang daglig.
- Den anbefalte dosen for barn og ungdom med en **kroppsvekt på 50 kg** eller mer er én tablett **Rivaroxaban Accord 20 mg** én gang daglig.

Ta hver Rivaroxaban Accord-dose med drikke (for eksempel vann eller juice) i løpet av et måltid. Ta tablettene hver dag til ca. samme tidspunkt. Det kan være lurt å stille inn en alarm for å minne deg på å ta tablettene.

Til foreldre og omsorgspersoner: Påse at barnet får i seg hele dosen.

Ettersom Rivaroxaban Accord-dosen er basert på kroppsvekt er det viktig å holde alle planlagte legetimer fordi det kan hende at dosen må justeres etter hvert som vekten endrer seg.

Aldri juster Rivaroxaban Accord-dosen selv. Legen justerer dosen om nødvendig.

Ikke del opp tablettene i et forsøk på å ta en del av en tablettedose. Hvis det er nødvendig å ta en lavere dose, skal du bruke andre markedsførte legemidler som inneholder rivaroxaban i form av granulat til mikstur, suspensjon.

For barn og ungdom som ikke er i stand til å svelge tabletter hele, skal rivaroxaban granulat til mikstur, suspensjon brukes.

Hvis mikstur, suspensjon ikke er tilgjengelig, kan du knuse Rivaroxaban Accord-tabletten og blande den med vann eller eplepuré umiddelbart før den skal tas. Spis noe etter at du har tatt miksturen. Hvis det er nødvendig, kan legen også gi den knuste Rivaroxaban Accord-tabletten via magesonde.

Dersom du gulper opp dosen eller kaster opp

- under 30 minutter etter å ha tatt Rivaroxaban Accord, skal du ta en ny dose.
- mer enn 30 minutter etter å ha tatt Rivaroxaban Accord, skal du ikke ta en ny dose. I et slikt tilfelle skal du ta neste Rivaroxaban Accord-dose til vanlig tid.

Kontakt legen dersom du stadig gulper opp dosen eller kaster opp etter å ha tatt Rivaroxaban Accord.

Når skal du ta Rivaroxaban Accord

Ta tabletten(e) hver dag til legen sier at du skal slutte.

Forsøk å ta tabletten(e) til samme tid hver dag, da blir det lettere å huske det.

Legen din vil bestemme hvor lenge du må fortsette behandlingen.

For å unngå blodpropp i hjernen (slag) og andre blodårer i kroppen:

Dersom du må gjennomgå en prosedyre som kalles konvertering for å gjenopprette normal hjerterytme, må du ta Rivaroxaban Accord til de tidspunktene legen har fortalt deg.

Dersom du tar for mye av Rivaroxaban Accord

Kontakt legen din umiddelbart hvis du har tatt for mange Rivaroxaban Accord-tabletter. Hvis du tar for mye Rivaroxaban Accord, øker blødningsrisikoen.

Dersom du har glemt å ta Rivaroxaban Accord

- Voksne, barn og ungdom:

Dersom du tar én 20 mg tablett eller én 15 mg tablett én gang daglig og har glemt en dose, tar du den så snart du husker det. Ta ikke mer enn én tablett på samme dag som erstatning for en glemt dose. Ta neste tablett neste dag, og fortsett med å ta én tablett én gang daglig som normalt.

- Voksne:

Dersom du tar én 15 mg tablett to ganger daglig og har glemt en dose, tar du den så snart du husker det. Ta ikke mer enn to 15 mg tabletter på samme dag. Hvis du har glemt en dose, kan du ta to 15 mg tabletter på samme tid for å få tatt to tabletter (30 mg) på én dag. Neste dag fortsetter du å ta én 15 mg tablett to ganger daglig som normalt.

Dersom du avbryter behandling med Rivaroxaban Accord

Du må ikke slutte å ta Rivaroxaban Accord uten først å snakke med legen din. Rivaroxaban Accord brukes nemlig til å behandle og forebygge alvorlige tilstander.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Som alle lignende legemidler som forhindrer dannelse av blodpropper, kan Rivaroxaban Accord forårsake blødning som kan være livstruende. Store blødninger kan føre til plutselig fall i blodtrykket (sjokk). I noen tilfeller er det ikke sikkert blødningen er merkbar for deg.

Snakk med lege umiddelbart dersom du eller barnet ditt får noen av følgende bivirkninger:

- **Tegn på blødning**
 - blødninger i hjernen eller innsiden av hodeskallen (symptomer kan omfatte hodepine, svakhet i en side, oppkast, anfall, nedsatt bevissthetsnivå og stiv nakke. Dette er en alvorlig medisinsk nødsituasjon. Oppsøk lege umiddelbart!)
 - langvarig eller kraftig blødning

- uttalt svakhet, tretthet, blekhet, svimmelhet, hodepine, uforklarlig hevelse, pustevansker, brystmerter eller hjertekrampe (angina pectoris).

Legen kan bestemme at du skal følges opp tettere, eller at behandlingen skal endres.

- **Tegn på alvorlige hudreaksjoner**

- hissig utslett som sprer seg, blemmer eller sår på slimhinnene, f.eks. i munnen eller øynene (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse).
- en legemiddelreaksjon som gir utslett, feber, betennelse i indre organer, unormale tilstander i blodet og systemisk sykdom (DRESS-syndrom).

Hyppigheten av disse bivirkningene er svært sjeldne (opptil 1 av 10 000 brukere).

- **Tegn på alvorlige allergiske reaksjoner**

- hevelser i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg, vanskeligheter med å svelge, elveblest og pusteproblemer, plutselig blodtrykksfall.

Hyppigheten av allergiske reaksjoner er svært sjeldne (anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk, forekommer hos opptil 1 av 10 000 brukere) og mindre vanlige (angioødem og allergisk ødem, forekommer hos opptil 1 av 100 brukere).

Samlet liste over mulige bivirkninger som ble funnet hos voksne, barn og ungdom

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 brukere)

- nedsatt antall røde blodceller, som kan gjøre huden blek og forårsake svakhet eller pustevansker
- blødning i mage eller tarm, blødning i kjønnsorganer eller urinveier (inkludert blod i urinen og sterke menstruasjonsblødninger), neseblødning, blødninger i tannkjøttet
- blødning i øynene (inkludert blødninger i det hvite i øynene)
- blødning i vev eller et hulrom i kroppen (hematom, blåmerker)
- hoste opp blod
- blødninger fra huden eller under huden
- blødning etter en operasjon
- lekkasje av blod eller væske fra operasjonssår
- hevelse i armer/bein
- smerter i armer/bein
- nedsatt nyrefunksjon (kan ses i tester som utføres av legen)
- feber
- magesmerter, fordøyelsesbesvær, kvalme eller oppkast, forstoppelse, diaré
- lavt blodtrykk (symptomer kan være svimmelhet eller besvimelse når man reiser seg)
- generelt nedsatt styrke og energi (svakhet, tretthet), hodepine, svimmelhet
- utslett, kløe i huden
- blodprøver kan vise forhøyede nivåer for visse leverenzymmer.

Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 brukere)

- blødninger i hjernen eller innsiden av hodeskallen (se ovenfor, tegn på blødning)
- blødning i et ledd som forårsaker smerter og hevelse
- lavt antall blodplater (trombocytopeni). Blodplater bidrar til at blodet levrer seg.
- allergiske reaksjoner, inkludert allergiske hudreaksjoner
- nedsatt leverfunksjon (kan ses i tester som utføres av legen din)
- blodprøver kan vise økte nivåer av bilirubin, enkelte bukspyttkjertel- eller leverenzymmer eller økt antall blodplater
- besvimelse
- føle seg uvel
- rask hjerterytme
- munntørhet
- elveblest.

Sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 1000 brukere)

- blødninger i en muskel
- nedsatt gallefunksjon (kolestase), leverbetennelse inkludert leverskade (hepatitt, inkludert hepatocellulær skade)
- gulfarging av hud og øyne (gulsott)
- lokale hevelser
- ansamling av blod (hematom) i lysken som skyldes en komplikasjon etter inngrep i hjertet der et kateter settes inn i arterien i beinet (pseudoaneurisme).

Svært sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 10 000 brukere)

- oppbygging av eosinofile celler, en type hvite granulocytiske blodceller som forårsaker betennelse i lungene ([eosinofil pneumoni](#))

Ikke kjent (frekvensen kan ikke bestemmes ut ifra tilgjengelig informasjon)

- nyresvikt etter en alvorlig blødning
- blødning i nyren, noen ganger med blod i urinen, som fører til at nyrene ikke fungerer ordentlig (antikoagulantrelatert nefropati)
- økt trykk i muskler i bein eller armer etter en blødning. Dette kan føre til smerter, hevelser, endret sanseførmelse, nummenhet eller lammelse (kompartmentsyndrom etter en blødning).

Bivirkninger hos barn og ungdom

Generelt sett var bivirkningene som ble observert hos barn og ungdom behandlet med Rivaroxaban Accord, tilsvarende typen som ble observert hos voksne, og var hovedsakelig av mild til moderat alvorlighetsgrad.

Bivirkninger som ble observert oftere hos barn og ungdom:

Svært vanlige (forekommer hos flere enn 1 av 10 brukere)

- hodepine
- feber
- neseblødning
- oppkast.

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 brukere)

- økt hjerterytme
- blodprøver kan vise en økning i bilirubin (gallepigment)
- trombocytopeni (lavt antall blodplater, som er cellene som hjelper blodet med å koagulere)
- kraftig menstruasjonsblødning.

Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 brukere)

- blodprøver som viser en økning i en underkategori av bilirubin (direkte bilirubin, gallepigment).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Rivaroxaban Accord

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på hvert blister eller boks etter "EXP". Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Knuste tabletter

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

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Rivaroxaban Accord

- Virkestoff er rivaroksaban. Hver tablett inneholder 15 mg eller 20 mg rivaroksaban.
- Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium (E468)
Natriumlaurylsulfat (E487)
Hypromellose 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
Silika, kolloidal vannfri (E551)
Magnesiumstearat (E572)

Filmdrasjering

Makrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Titandioksid (E171)
Jernoksid, rødt (E172)

Hvordan Rivaroxaban Accord ser ut og innholdet i pakningen

Rivaroxaban Accord 15 mg: Røde, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med diameter på ca. 5,00 mm, merket med "IL" på den ene siden og "2" på den andre siden.

Rivaroxaban Accord 15 mg filmdrasjerte tabletter er pakket i gjennomsiktige blistere av PVC/aluminium som leveres i

- blistere med 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 eller 100 tabletter eller
- perforerte endoseblistere med 10 x 1 eller 100 x 1 tabletter.

Rivaroxaban Accord 15 mg filmdrasjerte tabletter leveres også i HDPE-bokser som inneholder 30, 90 eller 500 tabletter.

Rivaroxaban Accord 20 mg: Mørkerøde, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med diameter på ca. 6,00 mm, merket med "IL3" på den ene siden og ingenting på den andre siden.

Rivaroxaban Accord 20 mg filmdrasjerte tabletter er pakket i gjennomsiktige blistere av PVC/aluminium som leveres i

- blistere med 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 eller 100 tabletter eller
- perforerte endoseblistere med 10 x 1 eller 100 x 1 tabletter.

Rivaroxaban Accord 20 mg filmdrasjerte tabletter leveres også i HDPE-bokser som inneholder 30, 90 eller 500 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spania

Tilvirker

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Polen

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spania

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Nederland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Rivaroxaban Accord 15 mg filmdrasjerte tabletter

Rivaroxaban Accord 20 mg filmdrasjerte tabletter

Startpakning

Skal ikke brukes av barn.

rivaroxaban

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Rivaroxaban Accord er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rivaroxaban Accord
3. Hvordan du bruker Rivaroxaban Accord
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rivaroxaban Accord
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Rivaroxaban Accord er og hva det brukes mot

Rivaroxaban Accord inneholder virkestoffet rivaroxaban og brukes hos voksne til:

- behandling av blodpropper i blodårer (vener) i beina dine (dyp venetrombose) og i blodårer i lungene (lungeemboli), og til å forebygge at blodpropper oppstår på nytt i blodårer i beina dine og/eller lungene.

Rivaroxaban Accord tilhører en gruppe legemidler som kalles antitrombotiske midler. Det virker ved å blokkere en blodkoagulasjonsfaktor (faktor Xa) og minsker dermed blodets tendens til å levre seg.

2. Hva du må vite før du bruker Rivaroxaban Accord

Bruk ikke Rivaroxaban Accord

- hvis du er allergisk overfor rivaroxaban eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- hvis du blør kraftig
- hvis du har en sykdom eller en tilstand i et organ i kroppen som gir økt risiko for alvorlig blødning (f.eks. magesår, skade eller blødning i hjernen, nylig har vært operert i hjernen eller øynene)
- hvis du tar andre legemidler som hemmer blodkoagulasjonen (f.eks. warfarin, dabigatran, apiksaban eller heparin), unntatt ved bytte av antikoagulerende behandling eller når du får heparin via en vene- eller arterieslange for å holde den åpen.
- hvis du har en leversykdom som fører til økt blødningsrisiko
- hvis du er gravid eller ammer

Bruk ikke Rivaroxaban Accord, og informer legen din hvis noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Rivaroxaban Accord.

Vis forsiktighet ved bruk av Rivaroxaban Accord

- hvis du har økt blødningsrisiko, som kan være tilfelle ved for eksempel:
 - alvorlig nyresykdom, da nyrefunksjonen din kan påvirke den mengden legemiddel som er aktiv i kroppen din
 - dersom du tar andre legemidler som hemmer blodkoagulasjonen (f.eks. warfarin, dabigatran, apiksaban eller heparin), ved bytte av antikoagulerende behandling eller når du får heparin via en vene- eller arterieslange for å holde slangen åpen (se avsnittet "Andre legemidler og Rivaroxaban Accord")
 - blødningsforstyrrelser
 - svært høyt blodtrykk, som ikke kontrolleres med medisinsk behandling
 - sykdom i mage eller tarm som kan gi blødninger, f.eks. betennelse i tarm eller mage, eller betennelse i øsofagus (spiserør), f.eks. pga. gastroøsofageal refluks (sykdom der magesyre kommer opp i spiserøret) eller svulster i magen, i tarmene, i kjønnsorganene eller i urinveiene
 - et problem med blodårene i øynene (retinopati)
 - en lungesykdom der bronkiene utvides og fylles med puss (bronkiektasi), eller tidligere blødninger i lungene
- hvis du har en kunstig hjerteklaff
- hvis legen din har påvist ustabilt blodtrykk hos deg, eller det er planlagt at du skal ha annen behandling eller operasjon for å fjerne en blodpropp fra lungene
- hvis du vet at du har en sykdom som kalles antifosfolipidsyndrom (en sykdom i immunsystemet som forårsaker økt risiko for blodpropp) må du informere legen din om det. Legen vil bestemme om det er nødvendig å endre behandlingen

Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg, må du informere legen din før du tar Rivaroxaban Accord. Legen vil bestemme om du skal behandles med dette legemidlet og om du trenger tettere oppfølging.

Hvis du har behov for en operasjon

- er det svært viktig at du tar Rivaroxaban Accord før og etter operasjonen nøyaktig på de tidspunktene legen har fortalt deg.
- Hvis det under operasjonen din skal benyttes et kateter eller gis en injeksjon i ryggspylen (f.eks. epidural- eller spinalbedøvelse eller smertelindring):
 - er det svært viktig at du før og etter injeksjonen eller fjerning av kateteret tar Rivaroxaban Accord nøyaktig på de tidspunktene legen har fortalt deg
 - fortell legen umiddelbart hvis du føler nummenhet eller svakhet i bena, eller har problemer med tarmen eller urinblæren etter avsluttet bedøvelse, fordi akuttbehandling er nødvendig.

Barn og ungdom

Rivaroxaban Accord startpakning er **ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år** fordi den er spesielt utviklet for startbehandling hos voksne pasienter og er ikke egnet for bruk hos barn og ungdom.

Andre legemidler og Rivaroxaban Accord

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Hvis du tar

- visse legemidler mot soppinfeksjoner (f.eks. flukokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), med mindre de bare påføres huden
- ketokonazol tabletter (brukes til behandling av Cushings syndrom – når kroppen produserer for mye kortisol)
- visse legemidler mot bakterieinfeksjoner (f.eks. klaritromycin, erytromycin)
- visse antivirale legemidler mot HIV/AIDS (f.eks. ritonavir)
- andre legemidler som hemmer blodkoagulasjonen (f.eks. enoksaparin, klopidoogrel eller såkalte vitamin K-antagonister slik som warfarin og acenokumarol)
- betennelsesdempende og smertestillende legemidler (f.eks. naproksen eller acetylsalisylsyre)

- dronedaron, et legemiddel til behandling av uregelmessig hjerterytme
- visse legemidler for behandling av depresjon (selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI)).

Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg, må du informere legen før du tar Rivaroxaban Accord, fordi effekten av Rivaroxaban Accord kan bli forsterket. Legen vil bestemme om du skal behandles med dette legemidlet og om du trenger tettere oppfølging.

Dersom legen tror det er økt risiko for å utvikle sår i mage eller tarm, kan han også gi deg forebyggende behandling mot magesår.

Hvis du tar

- visse legemidler til behandling av epilepsi (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)
- prikkperikum (*Hypericum perforatum*), et naturlegemiddel brukt ved depresjon
- rifampicin, et antibiotikum.

Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg, må du informere legen din før du tar Rivaroxaban Accord, fordi effekten av Rivaroxaban Accord kan bli redusert. Legen vil bestemme om du skal behandles med Rivaroxaban Accord og om du trenger tettere oppfølging.

Graviditet og amming

Ikke bruk Rivaroxaban Accord hvis du er gravid eller ammer. Hvis det er en mulighet for at du kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon mens du tar Rivaroxaban Accord. Hvis du blir gravid mens du tar dette legemidlet, må du fortelle legen om det umiddelbart. Han/hun vil bestemme hvordan du skal behandles.

Kjøring og bruk av maskiner

Rivaroxaban Accord kan gi svimmelhet (vanlig bivirkning) eller besvimelse (mindre vanlig bivirkning) (se avsnitt 4, "Mulige bivirkninger"). Du bør ikke kjøre bil, sykle eller bruke verktøy eller maskiner dersom du har disse symptomene.

Rivaroxaban Accord inneholder laktose og natrium

Hvis legen din har fortalt deg at du ikke tåler visse sukkerarter, må du kontakte legen før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Rivaroxaban Accord

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Du må ta Rivaroxaban Accord sammen med et måltid.
Svelg helst tablett(e) med vann.

Rådfør deg med legen om alternative måter å ta Rivaroxaban Accord på dersom du har problemer med å svelge tablettene hel. Tabletten kan knuses og blandes med vann eller eplepuré umiddelbart før du tar den. Spis mat umiddelbart etter inntak av denne blandingen.

Dersom nødvendig kan legen gi deg den knuste tablettene via en magesonde.

Hvor mye skal du ta

Den anbefalte dosen er én tablett Rivaroxaban Accord 15 mg to ganger daglig de første 3 ukene. Ved fortsatt behandling etter disse 3 ukene er den anbefalte dosen én tablett Rivaroxaban Accord 20 mg én gang daglig.

Denne startpakningen med Rivaroxaban Accord 15 mg og 20 mg tabletter skal kun brukes de første 4 ukene av behandlingen.

Når du er ferdig med denne startpakningen, fortsetter du med Rivaroxaban Accord 20 mg én gang daglig slik som legen din har fortalt deg.

Dersom du har nyreproblemer og risikoen for blødning er større enn risikoen for å få en ny blodpropp, kan legen bestemme at dosen skal reduseres til én tablett Rivaroxaban Accord 15 mg én gang daglig for behandling etter 3 uker.

Når skal du ta Rivaroxaban Accord

Ta tablett(en) hver dag til legen sier at du skal slutte.

Forsøk å ta tablett(en) til samme tid hver dag, da blir det lettere å huske det.

Legen din vil bestemme hvor lenge du må fortsette behandlingen.

Dersom du tar for mye av Rivaroxaban Accord

Kontakt legen din umiddelbart hvis du har tatt for mange Rivaroxaban Accord-tabletter. Hvis du tar for mye Rivaroxaban Accord, øker blødningsrisikoen.

Dersom du har glemt å ta Rivaroxaban Accord

- Dersom du tar én 15 mg tablett to ganger daglig og har glemt en dose, tar du den så snart du husker det. Ta ikke mer enn to 15 mg tabletter på samme dag. Hvis du har glemt en dose, kan du ta to 15 mg tabletter på samme tid for å få tatt totalt to tabletter (30 mg) på én dag. Neste dag fortsetter du å ta én 15 mg tablett to ganger daglig som normalt.
- Dersom du tar én 20 mg tablett én gang daglig og har glemt en dose, tar du den så snart du husker det. Ta ikke mer enn én tablett på samme dag som erstatning for en glemt dose. Ta neste tablett neste dag, og fortsett med å ta én tablett én gang daglig som normalt.

Dersom du avbryter behandling med Rivaroxaban Accord

Du må ikke slutte å ta Rivaroxaban Accord uten først å snakke med legen din. Rivaroxaban Accord brukes nemlig til å behandle og forebygge alvorlige tilstander.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Som alle lignende legemidler som forhindrer dannelse av blodpropper, kan Rivaroxaban Accord forårsake blødning som kan være livstruende. Store blødninger kan føre til plutselig fall i blodtrykket (sjokk). I noen tilfeller er det ikke sikkert blødningen er merkbar for deg.

Snakk med lege umiddelbart dersom du eller barnet ditt får noen av følgende bivirkninger:

- **Tegn på blødning**
 - blødninger i hjernen eller innsiden av hodeskallen (symptomer kan omfatte hodepine, svakhet i en side, oppkast, anfall, nedsatt bevissthetsnivå og stiv nakke. Dette er en alvorlig medisinsk nødsituasjon. Oppsøk lege umiddelbart!)
 - langvarig eller kraftig blødning
 - uttalt svakhet, tretthet, blekhet, svimmelhet, hodepine, uforklarlig hevelse, pustevansker, brystmerter eller hjertekrampe (angina pectoris).Legen kan bestemme at du skal følges opp tettere, eller at behandlingen skal endres.
- **Tegn på alvorlige hudreaksjoner**
 - hissig utslett som sprer seg, blemmer eller sår på slimhinnene, f.eks. i munnen eller øynene (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse).
 - en legemiddelreaksjon som gir utslett, feber, betennelse i indre organer, unormale tilstander i blodet og systemisk sykdom (DRESS-syndrom).Hyppigheten av disse bivirkningene er svært sjeldne (opptil 1 av 10 000 brukere).

- **Tegn på alvorlige allergiske reaksjoner**

- hevelser i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg, vanskeligheter med å svelge, elveblest og pusteproblemer, plutselig blodtrykksfall.

Hyppigheten av allergiske reaksjoner er svært sjeldne (anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk, forekommer hos opptil 1 av 10 000 brukere) og mindre vanlige (angioødem og allergisk ødem, forekommer hos opptil 1 av 100 brukere).

Samlet liste over mulige bivirkninger

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 brukere)

- nedsatt antall røde blodceller, som kan gjøre huden blek og forårsake svakhet eller pustevansker
- blødning i mage eller tarm, blødning i kjønnsorganer eller urinveier (inkludert blod i urinen og sterke menstruasjonsblødninger), neseblødning, blødninger i tannkjøttet
- blødning i øynene (inkludert blødninger i det hvite i øynene)
- blødning i vev eller et hulrom i kroppen (hematom, blåmerker)
- hoste opp blod
- blødninger fra huden eller under huden
- blødning etter en operasjon
- lekkasje av blod eller væske fra operasjonssår
- hevelse i armer/bein
- smerter i armer/bein
- nedsatt nyrefunksjon (kan ses i tester som utføres av legen)
- feber
- magesmerter, fordøyelsesbesvær, kvalme eller oppkast, forstoppelse, diaré
- lavt blodtrykk (symptomer kan være svimmelhet eller besvimelse når man reiser seg)
- generelt nedsatt styrke og energi (svakhet, tretthet), hodepine, svimmelhet
- utslett, kløe i huden
- blodprøver kan vise forhøyede nivåer av visse leverenzymmer.

Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 brukere)

- blødninger i hjernen eller innsiden av hodeskallen (se ovenfor, tegn på blødning)
- blødning i et ledd som forårsaker smerter og hevelse
- lavt antall blodplater (trombocytopeni). Blodplater bidrar til at blodet leverer seg.
- allergiske reaksjoner, inkludert allergiske hudreaksjoner
- nedsatt leverfunksjon (kan ses i tester som utføres av legen din)
- blodprøver kan vise økte nivåer av bilirubin, enkelte bukspyttkjertel- eller leverenzymmer eller økt antall blodplater
- besvimelse
- føle seg uvel
- rask hjerterytme
- munntørhet
- elveblest.

Sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 1000 brukere)

- blødninger i en muskel
- nedsatt gallefunksjon (kolestase), leverbetennelse inkludert leverskade (hepatitt, inkludert hepatocellulær skade)
- gulfarging av hud og øyne (gulsott)
- lokale hevelser
- ansamling av blod (hematom) i lysken som skyldes en komplikasjon etter inngrep i hjertet der et kateter settes inn i arterien i beinet (pseudoaneurisme).

Svært sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 10 000 brukere)

- oppbygging av eosinofile celler, en type hvite granulocytiske blodceller som forårsaker betennelse i lungene ([eosinofil pneumoni](#))

Ikke kjent (frekvensen kan ikke bestemmes ut ifra tilgjengelig informasjon)

- nyresvikt etter en alvorlig blødning
- blødning i nyren, noen ganger med blod i urinen, som fører til at nyrene ikke fungerer ordentlig (antikoagulantrelatert nefropati)
- økt trykk i muskler i bein eller armer etter en blødning. Dette kan føre til smerter, hevelser, endret sansefølelse, nummenhet eller lammelse (kompartmentsyndrom etter en blødning).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Rivaroxaban Accord

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og blisteren etter “EXP”. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Knuste tabletter

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

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Rivaroxaban Accord

- Virkestoff er rivaroksaban. Hver tablett inneholder henholdsvis 15 mg eller 20 mg rivaroksaban.
- Andre innholdsstoffer er:

Tablettkjerne

Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium (E468)
Natriumlaurylsulfat (E487)
Hypromellose 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Cellulose, mikrokrySTALLinsk (E460)
Silika, kolloidal vannfri (E551)
Magnesiumstearat (E572)

Filmdrasjering

Makrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Titandioksid (E171)
Jernoksid, rødt (E172)

Hvordan Rivaroxaban Accord ser ut og innholdet i pakningen

Rivaroxaban Accord 15 mg: Røde, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med diameter på ca. 5,00 mm, merket med “IL” på den ene siden og “2” på den andre.

Rivaroxaban Accord 20 mg: Mørkerøde, runde, bikonvekse, filmdrasjerte tabletter med diameter på ca. 6,00 mm, merket med “IL3” på den ene siden og ingenting på den andre.

Startpakning for de første 4 ukene: hver pakning med 49 filmdrasjerte tabletter for de første 4 ukene med behandling inneholder:

42 filmdrasjerte tabletter med 15 mg rivaroksaban og 7 filmdrasjerte tabletter med 20 mg rivaroksaban i en foldekartong.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spania

Tilvirker

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Polen

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spania

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Nederland

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert .

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>.