

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Svariya 10 mg munnsmeltende film

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver munnsmeltende film inneholder 10 mg rivaroksaban.

Hjelpestoff med kjent virkning

Hver munnsmeltende film inneholder 0,125 mg makrogolglyserolhydroksystearat , se punkt 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se punkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

munnsmeltende film

Lys rød, rektangulær, munnoppløselig tynn film. Hver film er ca. 20 x 28 mm og 0,080 mm tykk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

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 Svariya 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 Svarya 10 mg én gang daglig, bør en dose på Svarya 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

Dersom en dose glemmes i fasen med 15 mg to ganger daglig (dag 1-21) bør pasienten ta Svarya umiddelbart for å sikre inntaket på 30 mg Svarya per dag. I dette tilfellet kan to 15 mg Munnsneltende film 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 Svarya 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 Svarya

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

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

Overgang fra Svarya til vitamin K-antagonister (VKA)

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

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

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

Gi den første dosen med parenteral antikoagulant når neste dose med Svarya 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. Svariya 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

Svariya 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 Svariya 10 mg Munnsmeltende film hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Svariya 10 mg munnsmeltende film anbefales derfor ikke til barn under 18 år.

Administrasjonsmåte

Svariya 10 g Munnsmeltende film er til oral bruk og kan tas med eller uten mat og også med eller uten vann (se punkt 5.2). Tabletten skal smelte i pasientens munn før den svelges med spytt.

- A. For å åpne posen må den holdes med den korte siden opp, som er merket med en pil.
- B. Posen må deretter åpnes ved å skille de to delene forsiktig fra hverandre ved pilmerket. Hver del skal holdes mellom tommelen og pekefingeren, med en hånd for hver del.
- C. Begge delene av posen må rives i motsatte retninger til de er helt adskilt. Den Munnsmeltende film vil bli eksponert og ligger på den ene halvdelen av posen.
- D. Den Munnsmeltende film må fjernes fra posen med tørre fingre og legges direkte på tungen. Pasientens munn skal være tom. Den Munnsmeltende film skal tas umiddelbart etter at posen er åpnet.

Viktig: Den Munnsneltende film skal ikke håndteres med våte hender.

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 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, apixaban 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 Svarya observeres nøye for tegn på blødning. Det er anbefalt å bruke det med forsiktighet ved tilstander med økt risiko for blødning. Administrering av Svarya 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 Svarya 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. Svarya 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).

Svariya 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

Svariya 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-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), acetylsalisylsyre (ASA) og blodplateaggregasjonshemmere eller selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI). Til pasienter med risiko for ulcerøs gastrointestinal sykdom kan passende profylaktisk behandling vurderes (se pkt. 4.5).

Andre risikofaktorer for blødning

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

- 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 Svariya er ikke undersøkt hos pasienter med kunstige hjerteklaffer. Det finnes derfor ingen data som støtter at Svariya gir tilstrekkelig antikoagulasjon hos denne pasientpopulasjonen. Behandling med Svariya anbefales derfor ikke til disse pasientene.

Pasienter med antifosfolipid syndrom

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

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 Svarya 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 Svarya ikke er fastslått ved slike kliniske tilstander.

Spinal-/epiduralanestesi eller -punksjon

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

For å redusere mulig risiko for blødninger som er forbundet med samtidig bruk av rivaroksaban og nevroaksial anestesi (epidural/spinal) 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 Svarya 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.

Svarya 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

Makrogolglyserolhydroksystearat kan forårsake magesmerter og diaré.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenheter, 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. Svarya 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 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/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 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 Svarya 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 Svarya 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 Svarya har ikke blitt fastslått hos kvinner som ammer. Data fra dyr indikerer at rivaroksaban utskilles i morsmelk. Svarya 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

Svariya 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 daglig dose	Maksimal behandlingsvarighet
Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneproteseoperasjon	6 097	10 mg	39 dager
Forebygging av VTE hos klinisk syke pasienter	3 997	10 mg	39 dager
Behandling av dyp venetrombose (DVT), lungeemboli (PE) og forebygging av tilbakefall	6 790	Dag 1–21: 30 mg Dag 22 og fremover: 20 mg Etter minst 6 måneder: 10 mg eller 20 mg	21 måneder
Behandling av VTE og forebygging av tilbakefall av VTE hos fullbårne nyfødte og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	329	Kroppsvektjustert dose for å oppnå en eksponering som tilsvarer den som er observert hos voksne behandlet for DVT med 20 mg rivaroksaban én gang daglig	12 måneder
Forebygging av hjerneslag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klasseasosiert atrieflimmer	7 750	20 mg	41 måneder
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	10 225	5 mg eller 10 mg, administrert sammen med enten ASA eller ASA pluss klopido-rel eller tiklopidin	31 måneder
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter med CAD/PAD	18 244	5 mg administrert sammen med ASA eller 10 mg alene	47
	3 256	5 mg administrert sammen med ASA	42 måneder

* Pasienter som er eksponert for minst én dose rivaroksaban

** Fra VOYAGER PAD-studien

Bivirkningene som ble hyppigst rapportert hos pasienter som fikk rivaroksaban var blødninger (tabell 2) (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 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 Svarya 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 utifra tilgjengelige data)

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

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

	blødning, synkope			
Øyesykdommer				
Øye blødning (inkl. konjunktival blødning)				
Hjertesykdommer				
	Takykardi			
Vaskulære lidelser				
Hypotensjon, hematom				
Luftveier, thorax og mediastinum				
Epistaksis, hemoptyse			Eosinofil lungebetennelse	
Gastrointestinale lidelser				
Blødning fra tannkjøttet, blødning i mage-tarmkanalen (inkl. rektal blødning), mage- og magesmerter, dyspepsi, kvalme, forstoppelse ^A , diaré, oppkast ^A	Munntørhet			
Lever- og galleveissykdommer				
Økning i transaminaser	Nedsatt leverfunksjon, økt bilirubin, økt alkalisk fosfatase i blodet ^A , økt GGT ^A	Gulsott, økt bilirubinkonjugat (med eller uten samtidig økning av ALT), kolestase, hepatitt (inkl. hepatocellulær skade)		
Hudsykdommer og sykdommer i underhuden				
Kløe (inkl. uvanlige tilfeller av generalisert kløe), utslett, ekkymose, kutane og subkutan blødning	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, DRESS-syndrom	
Muskel- og skjelettlidelser og bindevevssykdommer				
Smerter i ekstremiteter ^A	Hemartrose	Muskelblødning		Kompartmentsyndrom sekundært til blødning
Nyre- og urinveisforstyrrelser				
Blødning i urogenitale organer (inkl. hematuri og menoragi ^B), nedsatt nyrefunksjon (inkl. økt kreatinin økt, økt urea i blodet)				Nyresvikt/akutt nyresvikt sekundært til blødning som er tilstrekkelig til å forårsake hypoperfusjon, Antikoagulantrelatert nefropati
Generelle lidelser og tilstander på administrasjonsstedet				
Feber ^A , perifert ødem, redusert generell styrke og	Uvelhet (inkl. ubehag)	Lokalisert ødem ^A		

energi (inkl. tretthet og asteni)				
Undersøkelser				
	Økt LDH ^A , økt lipase ^A , økt amylase ^A			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved inngrep				
Blødning etter inngrep (inkl. postoperativ anemi og sårblødning), 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 Svarya 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 Svarya. 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 plasmakonsentrasjon 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 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 personer som får rivaroksaban. Det er verken vitenskapelig rasjonale for nytten av eller erfaring med bruk av det systemiske hemostatikumet desmopressin hos personer som får rivaroksaban. På grunn av den høye graden av plasmaproteinbinding er rivaroksaban antagelig ikke dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamiske effekter

Hos mennesker er det observert en doseavhengig hemming av faktor Xa-aktiviteten.

Protrombintid (PT) påvirkes doseavhengig av rivaroksaban nøyaktig 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	4 541 pasienter som gjennomgikk total hofteproteseoperasjon			2 509 pasienter som gjennomgikk total hofteproteseoperasjon			2 531 pasienter som gjennomgikk total kneproteseoperasjon		
Behandling sdose og varighet etter operasjonen	Rivaroksaban 10 mg én gang daglig 35 ± 4 dager	Enoksaparin 40 mg od 35 ± 4 dager	p	Rivaroksaban 10 mg od 35 ± 4 dager	Enoksaparin 40 mg od 12 ± 2 dager	p	Rivaroksaban 10 mg od 12 ± 2 dager	Enoksaparin 40 mg od 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 %)	
Alvorlige blødninger	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 tromboprolfylakse (standardbehandling) under reelle omstendigheter. Symptomatisk VTE oppsto hos 57 (0,6 %) av pasientene i rivaroksabangruppen (n = 8778) og hos 88 (1,0 %) av pasientene i gruppen som fikk standardbehandling (n = 8635, hazardratio (HR) 0,63, 95 % KI: 0,43-0,91; sikkerhetspopulasjon). Større blødninger oppsto hos 35 (0,4 %) og 29 (0,3 %) av pasientene i gruppene som fikk rivaroksaban og standardbehandling (HR 1,10, 95 % KI: 0,67-1,80). Resultatene var dermed i samsvar med resultatene fra de pivotale, randomiserte studiene.

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

Det kliniske 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

Studiepopulasjon	3449 pasienter med symptomatisk akutt, dyp venetrombose	
Behandlingsdose og varighet	Rivaroksaban a) 3, 6 eller 12 måneder N = 1731	Enoksaparin/VKAb) 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 blødning) 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	Rivaroksabana) 3, 6 eller 12 måneder N = 2419	Enoksaparin/VKAb) 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/VKAb) 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-

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 blødning) 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) 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 fortsatte forebygging av tilbakevendende venøs tromboembolisme		
Behandlingsdose	Rivaroksaban 20 mg én gang daglig N=1 107	Rivaroksaban 10 mg én gang daglig N=1 127	ASA 100 mg én gang daglig N=1 131
Median behandlingsvarighet [interkvartilavstand]	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 PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Dødelig lungeemboli/død der lungeemboli ikke kan utelukkes	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)

Symptomatisk tilbakevendende VTE, MI, hjerneslag eller ikke-CNS systemisk emboli	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Alvorlige blødningshendelser	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinisk relevante ikke-alvorlige blødninger	30 (2,7)	22 (2,0)	20 (1,8)
Symptomatisk tilbakevendende VTE eller alvorlig blødning (netto 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.

Pediatrisk populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Rivaroksaban absorberes raskt med maksimumskonsentrasjoner (C_{max}) 2-4 timer etter tablettinntak. Oral absorpsjon av rivaroksaban er nesten fullstendig og oral biotilgjengelighet er høy (80-100 %) for 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 munnsneltende film kan tas med eller uten mat. Rivaroksabans farmakokinetikk er nærmest lineær opp til ca. 15 mg en 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 munnsneltende film 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 mordyret.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Mikrokrystallinsk cellulose
Hypromellose
Povidon K30
Makrogolglyserolhydroksystearat
Natriumlaurylsulfat
Sukralose
Maltodekstrin
Rødt jernoksid
Peppermyntearoma
Trietylcitrat
Glyserol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke aktuelt.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Produktet skal oppbevares i originalemballasjen, og dette legemidlet krever ingen spesielle temperaturforhold ved oppbevaring.

6.5 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Hver Oro dispergerbare filmer er pakket i en 4-lags laminatpakning (dvs. papir/PET/Alu/PE-pose).

Pakningsstørrelse

10 Oro dispergerbare filmer

30 Oro dispergerbare filmer

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført

6.6 Spesielle forholdsregler ved avhending og annen håndtering

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Kroatia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1994/001

EU/1/25/1994/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. november 2025

10. OPPDATERINGSDATO

1. LEGEMIDLETS NAVN

Svariya 15 mg **munnsmeltende** film

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver munnsmeltende film inneholder 15 mg rivaroksaban.

Hjelpestoff med kjent virkning

Hver munnsmeltende film inneholder 0,188 mg makrogolglyserolhydroksystearat , se punkt 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se punkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

munnsmeltende film

Lys rød, rektangulær, munnoppløselig tynn film. Hver film er ca. 28 x 30 mm og 0,080 mm tykk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Voksne

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

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

Pediatrisk populasjon

Behandling av venøs tromboembolisme (VTE) og forebygging av tilbakevendende VTE hos barn og ungdom under 18 år, som veier 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 Svariya 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 Svariya 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 Svariya 10 mg én gang daglig, bør en dose på Svariya 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 PE	Dag 1–21	15 mg to ganger daglig	30
	Dag 22 og fremover	20 mg én gang daglig	20 mg
Forebygging av tilbakevendende DVT og PE	Etter fullført behandling på minst 6 måneder for DVT eller PE	10 mg én gang daglig eller 20 mg én gang daglig	10 mg eller 20 mg

Dersom en dose glemmes i fasen med 15 mg to ganger daglig (dag 1-21) bør pasienten ta Svariya umiddelbart for å sikre inntaket på 30 mg Svariya per dag. I dette tilfellet kan to 15 mg munnsneltende film 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 Svariya 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

Svariya -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.
- Les preparatomtalen for Svariya granulat til mikstur, suspensjon i forbindelse med pasienter som veier under 30 kg.

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

Behandling bør fortsettes i minst 3 måneder hos barn og ungdom. Behandling kan forlenges i opptil 12 måneder når det er klinisk nødvendig. Det er ingen data tilgjengelig hos barn som støtter en dosereduksjon etter 6 måneders behandling. Nytte- 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 Svariya

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

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

Overgang fra Svariya til vitamin K-antagonister (VKA)

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

Ved overgang fra Svariya 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 Svariya og VKA bør INR ikke testes før det har gått minst 24 timer siden forrige dose, men før neste dose med Svariya. Så snart Svariya 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 Svariya til VKA må fortsette med Svariya i 48 timer etter første dose med VKA. Etter 2 dager med samtidig administrering, skal det innhentes en INR før neste planlagte dose av Svariya. Det anbefales at samtidig administrering av Svariya og VKA opphører når INR er $\geq 2,0$. Når Svariya seponeres, kan pålitelig INR-testing utføres 24 timer etter den siste dosen (se over og pkt. 4.5).

Overgang fra parenterale antikoagulanter til Svariya

Hos voksne og pediatriske pasienter som samtidig får en parenteral antikoagulant, seponeres den parenterale antikoagulant og Svariya 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 Svariya til parenterale antikoagulanter

Seponer Svariya og gi den første dosen med parenteral antikoagulant når neste dose med Svariya 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. Svariya 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): Svarya anbefales ikke fordi det ikke finnes noen tilgjengelige kliniske data (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Svarya 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 Svarya 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 Svarya 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 Svarya 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 Svarya én gang daglig (eller 10 mg Svarya 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 Svarya 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

Svariya 10 mg Munnsmeltende film er til oral bruk og kan tas med eller uten mat og også med eller uten vann (se punkt 5.2). Tabletten skal smelte i pasientens munn før den svelges med spytt.

- A. For å åpne posen må den holdes med den korte siden opp, som er merket med en pil.
- B. Posen må deretter åpnes ved å skille de to delene forsiktig fra hverandre ved pilmerket. Hver del skal holdes mellom tommelen og pekefingeren, med en hånd for hver del.
- C. Begge delene av posen må rives i motsatte retninger til de er helt adskilt. Den Munnsmeltende film vil bli eksponert og ligger på den ene halvdelen av posen.
- D. Den Munnsmeltende film må fjernes fra posen med tørre fingre og legges direkte på tungen. Pasientens munn skal være tom. Den Munnsmeltende film skal tas umiddelbart etter at posen er åpnet.

Viktig: Den Munnsmeltende film skal ikke håndteres med våte hender.

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 ryggrad, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, ryggrad eller øyeregion, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller større intraspinal eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter.

Samtidig behandling med alle andre antikoagulanter, f.eks. ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinux etc.), orale antikoagulanter (warfarin, dabigatraneteksilat, apixaban 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 Svariya observeres nøye for tegn på blødning. Det er anbefalt å bruke det med forsiktighet ved tilstander med økt risiko for blødning. Administrering av Svariya 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. Svariya 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). Svariya bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon som samtidig får andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban (se pkt. 4.5).

Svariya 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

Svariya anbefales ikke brukt hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med azolantimykotika (som ketokonazol, itraconazol, vorikonazol og posakonazol) eller HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir). Disse virkestoffene er kraftige hemmere av både CYP3A4 og P-gp og kan derfor føre til en klinisk relevant økning (gjennomsnittlig 2,6 ganger) i plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban, og dermed økt blødningsrisiko. Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data hos barn som får samtidig systemisk behandling med sterke hemmere av både CYP 3A4 og P-gp (se pkt. 4.5).

Det må utvises forsiktighet ved samtidig behandling med legemidler som påvirker hemostasen, f.eks. ikke-steroide 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. Tumor 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 Svariya er ikke undersøkt hos pasienter med kunstige hjerteklaffer. Det finnes derfor ingen data som støtter at Svariya gir tilstrekkelig antikoagulasjon hos denne pasientpopulasjonen. Behandling med Svariya anbefales derfor ikke til disse pasientene.

Pasienter med antifosfolipid syndrom

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

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

Kliniske data fra en intervensjonsstudie med hovedformål å vurdere sikkerheten hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som gjennomgår PCI med innsetting av stent, er tilgjengelige. Data vedrørende effekt hos denne populasjonen er begrenset (se pkt. 4.2 og 5.1). Det foreligger ingen data for slike pasienter med slag/ forbigående iskemisk anfall (TIA) i anamnesen.

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

Svariya 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 Svariya 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 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 Svariya . 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 Svariya 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.

Svariya 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

Svariya 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) i hver doseenheter, 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. Svariya 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 Svariya 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 Svariya 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 Svariya har ikke blitt fastslått hos kvinner som ammer. Data fra dyr indikerer at rivaroksaban utskilles i morsmelk. Svariya 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

Svariya 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 daglig dose	Maksimal behandlingsvarighet
Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesecoperasjon	6 097	10 mg	39
Forebygging av VTE hos klinisk syke pasienter	3 997	10 mg	39 dager
Behandling av dyp venetrombose (DVT), lungeemboli (PE) og forebygging av tilbakefall	6 790	Dag 1–21: 30 mg Dag 22 og fremover: 20 mg Etter minst 6 måneder: 10 mg eller 20 mg	21 måneder
Behandling av VTE og forebygging av tilbakefall av VTE hos fullbårne nyfødte og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	329	Kroppsvektjustert dose for å oppnå en eksponering som tilsvarer den som er observert hos voksne behandlet for DVT med 20 mg rivaroksaban én gang daglig	12 måneder
Forebygging av hjerneslag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klasseasosiert atrieflimmer	7 750	20 mg	41 måneder
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom (ACS)	10 225	5 mg eller 10 mg, administrert sammen med enten ASA eller ASA pluss klopido­grel eller tiklopidin	31 måneder
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter med CAD/PAD	18 244	5 mg administrert sammen med ASA eller 10 mg alene	47
	3 256	5 mg samtidig administrert 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 pедиатriske 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 Svariya 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 utifra tilgjengelige data)

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

Vanlig	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
Anemi (inkl. respektive laboratorieparametere)	Trombocytose (inkl. økt antall blodplater) ^A , trombocytopeni			
Forstyrrelser i immunsystemet				
	Allergisk reaksjon, allergisk dermatitt, angioødem og allergisk ødem		Anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk	
Nevrologiske sykdommer				
Svimmelhet, hodepine	Hjerneblødning og intrakraniell blødning, synkope			
Øyeforstyrrelser				
Øye blødning (inkl. konjunktival blødning)				
Hjertesykdommer				
	Takykardi			

Vaskulære lidelser				
Hypotensjon, hematom				
Respiratoriske, torakale og mediastinale lidelser				
Epistaksis ,hemoptyse			Eosinofil lungebetennelse	
Gastrointestinale lidelser				
Tannkjøttblødning, gastrointestinal blødning (inkl. rektal blødning), gastrointestinale og abdominale smerter, dyspepsi, kvalme, forstoppelse ^A , diaré, oppkast ^A	Munntørhet			
Lever- og galleveissykdommer				
Økning i transaminaser	Nedsatt leverfunksjon, økt bilirubin, økt alkalisk fosfatase i blodet ^A , økt GGT ^A	Gulsott, økning i konjugert bilirubin (med eller uten samtidig økning i ALT), kolestase, hepatitt (inkl. hepatocellulær skade)		
Hudsykdommer og sykdommer i underhuden				
Kløe (inkl. sjeldne tilfeller av generalisert kløe), utslett, ekkymose, subkutan og subkutan blødning	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, DRESS-syndrom	
Muskel- og skjelettlidelser og bindevevssykdommer				
Smerter i ekstremiteter ^A	Hemartrose	Muskelblødning		Kompartmentsyndrom sekundært til blødning
Nyre- og urinveisforstyrrelser				
Blødning i urogenitale organer (inkl. hematuri og menoragi ^B), nedsatt nyrefunksjon (inkl. økt kreatinin økt, økt urea i blodet)				Nyresvikt/a kutt nyresvikt sekundært til blødning som er tilstrekkelig til å forårsake hypoperfusjon, Antikoagulanterelatert nefropati
Generelle lidelser og tilstander på administrasjonsstedet				

Feber ^A , perifert ødem, redusert generell styrke og energi (inkl. tretthet og asteni)	Uvelhet (inkl. ubehag)	Lokalisert ødem ^A		
Undersøkelser				
	Økt LDH ^A , økt lipase ^A , økt amylase ^A			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved inngrep				
Blødning etter inngrep (inkl. postoperativ anemi og sårblødning) blåmerke, 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 Svarya 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 Svarya. 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 pediatrike pasienter ble hodepine (svært vanlig, 16,7 %), feber (svært vanlig, 11,7 %), epistaksis (svært vanlig, 11,2 %), oppkast (svært vanlig, 10,7 %), takykardi (vanlig, 1,5 %), økning i bilirubin (vanlig, 1,5 %) og økt konjugert bilirubin (mindre vanlig, 0,7 %) rapportert oftere enn hos voksne. Som med den voksne populasjonen ble menoragi observert hos 6,6 % (vanlig) av jenter etter menarke. Trombocytopeni, som observert etter markedsføring i den voksne populasjonen, var vanlig (4,6 %) i kliniske studier med pediatrike pasienter. Bivirkningene hos pediatrike pasienter var hovedsakelig av mild til moderat alvorlighetsgrad.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Sjeldne tilfeller av overdoser opptil 1960 mg er rapportert. I tilfeller av overdosering skal pasienten overvåkes nøye for blødningskomplikasjoner eller andre bivirkninger (se pkt. «Behandling av blødninger»). Tilgjengelige data om barn er begrenset. Pga. begrenset absorpsjon forventes maksimal effekt og ingen ytterligere økning i gjennomsnittlig plasmaeksposering ved supratherapeutiske doser på 50 mg rivaroksaban eller høyere hos voksne, men det finnes ingen tilgjengelige data ved supratherapeutiske doser hos barn.

Et spesifikt reverseringsmiddel (andeksanet alfa) som motvirker rivaroksabans farmakodynamiske effekter er tilgjengelig for voksne, men er ikke fastslått hos barn (se preparatomtalen for andeksanet alfa).

Bruk av medisinsk kull for å redusere absorpsjonen ved overdosering med rivaroksaban kan overveies.

Behandling av blødninger

Dersom en blødningskomplikasjon oppstår hos en pasient som får rivaroksaban, skal neste administrering av rivaroksaban utsettes eller behandlingen seponeres, etter behov. Rivaroksaban har en halveringstid på ca. 5- 13 timer hos voksne. Halveringstiden hos barn estimert ved hjelp av farmakokinetisk populasjons

(popPK)-modellering er kortere (se pkt. 5.2). Behandling skal tilpasses individuelt ut fra alvorlighetsgrad og lokalisering av blødningen. Egnede symptomatiske behandling kan brukes ved behov, f.eks. mekanisk kompresjon (f.eks. ved alvorlig epistaksis), kirurgiske prosedyrer for blødningskontroll, væskebehandling og hemodynamisk støtte, blodprodukter (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. 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 voksne og hos barn som får rivaroksaban. Anbefalingen er også basert på begrensede prekliniske data. Gjentatt dosering av rekombinant faktor VIIa skal vurderes og titreres avhengig av forbedringer i blødningsstatus.

Avhengig av tilgjengelighet lokalt, bør konsultasjon med koagulerings ekspert vurderes ved større blødninger (se pkt. 5.1).

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamiske effekter

Hos mennesker er det observert en doseavhengig hemming av faktor Xa-aktiviteten.

Protrombintid (PT) påvirkes doseavhengig av rivaroksaban nøyte korrelert til plasmakonsentrasjoner (r -verdi = 0,98) når Neoplastin brukes til analysen. Andre reagenser vil gi annet resultat. PT skal avleses i løpet av sekunder, fordi INR kun er kalibrert og validert for kumariner, og ikke kan brukes til andre antikoagulantia.

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

Hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer som får rivaroksaban til forebygging av slag og systemisk emboli er 5/95-persentilene for PT (Neoplastin) 1-4 timer etter tablettinntak (dvs. på tidspunktet for maksimal effekt) hos pasienter behandlet med 20 mg én gang daglig i området 14-40 sekunder og hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon behandlet med 15 mg én gang daglig 10-50 sekunder. Ved "trough" (16-36 timer etter tablettinntak) er 5/95-persentilene hos pasienter behandlet med 20 mg én gang daglig i området 12-26 sekunder og hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon behandlet med 15 mg én gang daglig 12-26 sekunder.

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

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

Pediatrisk populasjon

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

Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

Rivaroksaban var "non-inferior" i forhold til warfarin når det gjaldt det primære sammensatte endepunktet for slag og ikke-CNS systemisk emboli. Hos populasjonen som fikk behandling per-protokoll oppsto slag eller systemisk emboli hos 188 pasienter behandlet med rivaroksaban (1,71 % per år) og 241 med warfarin (2,16 % per år) (hazardratio (HR) 0,79, 95 % KI: 0,66–0,96, $P < 0,001$ for "non-inferiority"). Blant alle randomiserte pasienter som ble analysert i henhold til "intention-to-treat" (ITT), oppsto primære hendelser hos 269 som fikk rivaroksaban (2,12 % per år) og hos 306 som fikk warfarin (2,42 % per år) (HR: 0,88, 95 % KI: 0,74–1,03, $P < 0,001$ for "non-inferiority", $P = 0,117$ for "superiority"). Resultater for sekundære endepunkter som ble testet i hierarkisk rekkefølge i ITT-analysen, er angitt i tabell 4. Blant pasientene i warfaringruppen lå INR-verdiene innen det terapeutiske området (2,0–3,0) i gjennomsnitt 55 % av tiden (median 58 %, interkvartilbredde 43–71). Effekten av rivaroksaban var ikke forskjellig på tvers av studiesenternivå med hensyn til TTR ("Time in Target INR Range" tid i terapeutisk område 2,0–3,0) delt i kvartiler med samme størrelse ($P = 0,74$ for interaksjon). I den høyeste kvartilen basert på studiesenter var HR for rivaroksaban versus warfarin 0,74 (95 % KI: 0,49–1,12).

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

Tabell 4: Sikkerhetsresultater fra fase III ROCKET AF

Studiepopulasjon	ITT-analyser av effekt hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer		
Behandlingsdose	Rivaroksaban 20 mg én gang daglig (15 mg én gang daglig hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon) Hendelsesfrekvens (100 pasientår)	Warfarin titrert til en mål-INR på 2,5 (terapeutisk område 2,0 til 3,0) Hendelsesfrekvens (100 pasientår)	HR (95 % CI) p-verdi, test for overlegenhet
Hjerneslag og ikke-CNS-systemisk emboli	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74–1,03) 0
Hjerneslag, ikke-CNS-systemisk emboli og vaskulær død	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84–1,05) 0,265
Hjerneslag, ikke-CNS-systemisk emboli, vaskulær død og hjerteinfarkt	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 – 1,03) 0,158
Hjerneslag	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Systemisk emboli utenfor sentralnervesystemet	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42–1,32) 0,308
Hjerteinfarkt	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-valvulær atrieflimmer ^{a)}		
Behandlingsdose	Rivaroksaban 20 mg én gang daglig (15 mg én gang daglig hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon) Hendelsesfrekvens (100 pt-år)	Warfarin titrert til en mål-INR på 2,5 (terapeutisk område 2,0 til 3,0) Hendelsesfrekvens (100 pt-år)	HR (95 % CI) p-verdi

Alvorlige og ikke-alvorlige klinisk relevante blødningshendelser	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96–1,11) 0,442
Alvorlige blødningshendelser	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Død på grunn av blødning*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31–0,79) 0,003
Kritisk organblødning*	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
Hemoglobinfall*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 – 1,44) 0,019
Transfusjon av 2 eller flere enheter pakke de røde blodlegemer eller helblod*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 – 1,55) 0,044
Ikke-alvorlige klinisk relevante blødningshendelser	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 av rivaroksaban med dosejustert VKA (randomisert 2:1) for forebygging av kardiovaskulære hendelser. Transøsofageal ekkokardiografi-veiledet konvertering (1-5 dager med forhåndsbehandling) eller konvensjonell konvertering (minst 3 uker med forhåndsbehandling) ble anvendt. Det primære endepunktet for effekt (alle typer slag, forbigående iskemisk anfall, ikke-CNS systemisk emboli, myokardinfarkt og kardiovaskulær død) oppsto hos 5 pasienter (0,5 %) i rivaroksabangruppen (n = 978) og hos 5 pasienter (1,0 %) i VKA-gruppen (n = 492, relativ risiko 0,50; 95 % KI 0,15-1,73, modifisert ITT-populasjon). Det primære endepunktet for sikkerhet (kraftig blødning) oppsto hos 6 pasienter (0,6 %) og 4

pasienter (0,8 %) i henholdsvis rivaroksabangruppene (n = 988) og VKA-gruppene (n = 499), (relativ risiko 0,76; 95 % KI 0,21- 2,67, sikkerhetspopulasjon). Denne eksplorative studien viste tilsvarende effekt og sikkerhet for behandlingsgruppene med rivaroksaban og VKA med hensyn til konvertering.

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

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

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

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

Gruppe 3 fikk dosejustert VKA pluss DAPT i 1, 6 eller 12 måneder, etterfulgt av dosejustert VKA pluss lavdose ASA.

Det primære sikkerhetsendepunktet, klinisk signifikante blødningshendelser, oppstod hos 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) og 167 (24,0 %) personer i henholdsvis gruppe 1, gruppe 2 og gruppe 3 (henholdsvis HR 0,59; 95 % KI 0,47-0,76; p <0,001 og HR 0,63; 95 % KI 0,50-0,80; p <0,001).

Det sekundære endepunktet (sammensatt av kardiovaskulære hendelser, kardiovaskulær død, myokardinfarkt eller hjerneslag) oppstod hos henholdsvis 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) og 36 (5,2 %) personer i henholdsvis gruppe 1, gruppe 2 og gruppe 3. Hvert av rivaroksaban-regimene viste signifikant reduksjon i klinisk signifikante blødningshendelser sammenlignet med VKA-regimet hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som gjennomgikk en PCI med innsetting av stent. Hovedformålet med PIONEER AF-PCI var å vurdere sikkerheten. Data vedrørende effekt (inkludert tromboemboliske hendelser) hos denne populasjonen er begrenset.

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

Det kliniske studie-programmet for rivaroksaban ble utformet for å vise effekten av rivaroksaban ved start og fortsatt behandling ved akutt DVT og LE samt forebygging av tilbakefall.

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

I Einstein DVT deltok 3449 pasienter med akutt DVT, der behandling av DVT og forebygging av tilbakevendende DVT og LE ble undersøkt (pasienter med symptomatisk LE var ikke med i denne studien). Behandlingsvarigheten var 3, 6 eller 12 måneder, avhengig av klinisk vurdering av utprøver.

I de tre første ukene av behandlingen av akutt DVT ble 15 mg rivaroksaban gitt to ganger daglig. Deretter ble 20 mg rivaroksaban gitt én gang daglig.

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

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

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

I Einstein Extension deltok 1197 pasienter med DVT eller LE der forebygging av tilbakevendende DVT og LE ble undersøkt. Behandlingsvarigheten var ytterligere 6 eller 12 måneder hos pasienter som hadde fullført 6-12 måneders behandling for venetromboemboli,

avhengig av klinisk vurdering av utprøver. Rivaroksaban 20 mg én gang daglig ble sammenlignet med placebo.

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

I Einstein Choice deltok 3396 pasienter med påvist symptomatisk DVT og/eller LE som fullførte 6- 12 måneders antikoagulasjonsbehandling, der forebygging av fatal LE eller ikke-fatal symptomatisk tilbakevendende DVT og LE ble undersøkt. Pasienter med en indikasjon for fortsatt antikoagulasjonsbehandling ble ekskludert fra studien. Behandlingsvarighet var opptil 12 måneder, avhengig av individuell randomiseringsdato (median: 351 dager). Rivaroksaban 20 mg én gang daglig og rivaroksaban 10 mg én gang daglig ble sammenlignet med 100 mg acetylsalisylsyre én gang daglig.

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

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

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

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

Studiepopulasjon	3449 pasienter med symptomatisk akutt, dyp venetrombose	
Behandlingsdose og varighet	Rivaroksaban a) 3, 6 eller 12 måneder N = 1731	Enoksaparin/VKAb) 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	Rivaroksabana) 3, 6 eller 12 måneder N = 2419	Enoksaparin/VKAb) 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	Rivaroksabana) 3, 6 eller 12 måneder N = 4150	Enoksaparin/VKAb) 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) 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	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 overstudiebehandlingsperiode 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*	Sammenligningsgruppe N=165*
Gjentatt VTE (primært effektmål)	4 (1,2 %, 95 % CI 0,4 % – 3,0 %)	5 (3,0 %, 95 % CI 1,2 % – 6,6 %)
Sammensatt: Symptomatisk tilbakevendende VTE + asymptomatisk forverring ved gjentatt bildediagnostikk	5 (1,5 %, 95 % CI 0,6 % – 3,4 %)	6 (3,6 %, 95 % CI 1,6 % – 7,6 %)
Sammensatt: Symptomatisk tilbakevendende VTE + asymptomatisk forverring + ingen endring ved gjentatt bilde	21 (6,3 %, 95 % CI 4,0 % – 9,2 %)	19 (11,5 %, 95 % CI 7,3 % – 17,4 %)
Normalisering ved gjentatt bildediagnostikk	12 (38,2 %, 95 % CI 33,0 % – 43,5 %)	4 (26,1 %, 95 % CI 19,8 % - 33,0 %)
Sammensatt: Symptomatisk tilbakevendende VTE + alvorlig blødning (netto klinisk nytte)	4 (1,2 %, 95 % CI 0,4 % - 3,0 %)	7 (4,2 %, 95 % CI 2,0 % - 8,4 %)
Dødelig eller ikke-dødelig lungeemboli	1 (0,3 %, 95 % CI 0,0 % – 1,6 %)	1 (0,6 %, 95 % CI 0,0 % – 3,1 %)

*FAS= fullstendig analysesett, alle barn som ble randomisert

Tabell 12: Sikkerhetsresultater ved slutten av hovedbehandlingsperioden

	Rivaroksaban N=329*	Sammenligningsmiddel N=162
Sammensatt: Alvorlig blødning + CRNMB (primært sikkerhetsresultat utfall)	10 (3,0 %, 95 % CI 1,6 % - 5,5 %)	3 (1,9 %, 95 % CI 0,5 % - 5,3 %)
Alvorlig blødning	0 (0,0 %, 95 % CI 0,0 % - 1,1 %)	2 (1,2 %, 95 % CI 0,2 % - 4,3 %)
Eventuelle behandlingsrelaterte blødninger	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

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

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

Pasienter med høy risiko for trippel-positiv antifosfolipidsyndrom

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

til warfarin. Alvorlige blødninger oppstod hos 4 pasienter (7 %) i rivaroksabangruppen og hos 2 pasienter (3%) i warfaringruppen.

Pediatrisk populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Svariya i alle undergrupper av den pediatrike 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 munnsneltende film 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 munnsneltende film 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 %.

Absorpsjonen av Rivaroksaban avhenger av hvor i mage-tarmkanalen det frigjøres. Det ble rapportert om en reduksjon på 29 % og 56 % i AUC og $C_{\max}$ sammenlignet med tablett når Rivaroksaban-granulat frigjøres i den proksimale delen av tynntarmen. Eksponeringen reduseres ytterligere når Rivaroksaban frigjøres i den distale delen av tynntarmen eller oppadgående tykktarm. Derfor bør administrering av Rivaroksaban distalt i forhold til magen unngås, da dette kan føre til redusert absorpsjon og tilhørende Rivaroksabaneksponering.

Bioekvivalens ble påvist for den munnsneltende film filmformuleringen sammenlignet med tablett ved en dose på 10 mg i fastende tilstand, samt for en dose på 20 mg i mett tilstand.

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 munnsneltende film 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

In vitro data indikerer ikke relevante forskjeller i proteinbindingen av rivaroksaban i plasma hos barn på tvers av forskjellige aldersgrupper sammenlignet med voksne. Det finnes ingen tilgjengelige PK-data etter intravenøs administrering av rivaroksaban hos barn. V_{ss} estimert via populasjonsbasert PK-modellering hos barn (i alderen 0 til < 18 år) etter oral administrering av rivaroksaban, er avhengig av kroppsvekt og kan beskrives med en allometrisk funksjon, med et gjennomsnitt på 113 l for en forsøksperson med en kroppsvekt på 82,8 kg.

Biotransformasjon og eliminasjon

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

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

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

Pediatrisk populasjon

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

Spesielle populasjoner

Kjønn

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

Eldre

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

Forskjellige vekt kategorier

Hos voksne påvirket svært høy eller svært lav kroppsvekt (<50 kg eller >120 kg) bare i liten grad plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban (under 25 %). Ingen dosejustering er nødvendig. Hos barn er dosering av rivaroksaban basert på kroppsvekt. En eksplorativ analyse avdekket ikke relevant påvirkning ved undervekt eller fedme på rivaroksabaneksponering hos barn.

Interetniske forskjeller

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

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

Nedsatt leverfunksjon

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

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

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

Ingen kliniske data er tilgjengelig hos barn med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

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

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

Farmakokinetiske data hos pasienter

Hos pasienter som fikk 20 mg rivaroksaban én gang daglig til behandling av akutt DVT var den geometriske gjennomsnittskonsentrasjonen (90 % prediksjonsintervall) 2-4 timer og ca. 24 timer etter dosering (som tilsvarer cirka maksimum- og minimumskonsentrasjoner i doseringsintervallet) henholdsvis 215 (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	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				

20-24 timer etter	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	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16 timer etter	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 fødselen	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	3	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

o.d. = én gang daglig, b.i.d. = to ganger daglig, t.i.d. = tre ganger daglig, n.c. = ikke beregnet (not calculated) Verdier under nedre grense for kvantifisering (LLOQ) ble erstattet med 1/2 LLOQ for statistiske beregninger (LLOQ = 0,5 mikrogram/liter).

Forholdet farmakokinetikk/farmakodynamikk

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

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, fototoksisitet, 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 mordyret. Rivaroksaban ble testet i ungrotter i inntil en behandlingsvarighet på 3 måneder som startet på dag 4 etter fødsel og viste en ikke-doserelatert økning i peri-insulære blødninger. Det ble ikke sett noe bevis på målorganspesifikk toksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Mikrokrystallinsk cellulose
 Hypromellose
 Povidon K30
 Makrogolglyserolhydroksystearat
 Natriumlaurylsulfat
 Sukralose
 Maltodekstrin

Rødt jernoksid
Peppermyntearoma
Trietylcitrat
Glyserol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Produktet skal oppbevares i originalemballasjen, og dette legemidlet krever ingen spesielle temperaturforhold ved oppbevaring.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver munnsneltende film er pakket i en 4-lags laminatpakning (dvs. papir/PET/Alu/PE-pose).

Pakningsstørrelse

10 oro dispergerbare filmer

30 oro dispergerbare filmer

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.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Kroatia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1994/003

EU/1/25/1994/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. november 2025

10. OPPDATERINGSDATO

1. LEGEMIDLETS NAVN

Svariya 20 mg **munnsmeltende film**

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver munnsmeltende film inneholder 20 mg rivaroksaban.

Hjelpestoff med kjent virkning

Hver munnsmeltende film inneholder 0,250 mg makrogolglyserolhydroksystearat , se punkt 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se punkt 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

munnsmeltende film

Lys rød, rektangulær, munnoppløselig tynn film. Hver film er ca. 28 x 40 mm og 0,080 mm tykk.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Voksne

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

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

Pediatrisk populasjon

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Forebygging av slag og systemisk emboli hos voksne

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

Behandling med Svariya 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 Svariya 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 Svarya 10 mg én gang daglig, bør en dose på Svarya 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 PE	Dag 1–21	15 mg to ganger daglig	30
	Dag 22 og fremover	20 mg én gang daglig	20 mg
Forebygging av tilbakevendende DVT og PE	Etter fullført behandling på minst 6 måneder for DVT eller PE	10 mg én gang daglig eller 20 mg én gang daglig	10 mg eller 20 mg

Hvis en dose blir glemt i løpet av behandlingsfasen med 15 mg to ganger daglig (dag 1–21), skal pasienten ta Svarya umiddelbart for å sikre inntak av 30 mg Svarya per dag. I dette tilfellet kan to 15 mg munnsneltende film tas samtidig. Pasienten skal fortsette med den vanlige dosen på 15 mg to ganger daglig som anbefalt dagen etter. Hvis en dose blir glemt i behandlingsfasen med én gang daglig, skal pasienten ta Svarya umiddelbart og fortsette dagen etter med den anbefalte dosen én gang daglig. Dosen skal ikke dobles samme dag for å kompensere for en glemt dose.

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

Svarya -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.

Les preparatomtalen for Svarya granulat til mikstur, suspensjon i forbindelse med pasienter som veier under 30 kg.

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

Behandling bør fortsettes i minst 3 måneder hos barn og ungdom. Behandling kan forlenges i opptil 12 måneder når det er klinisk nødvendig. Det er ingen data tilgjengelig hos barn 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 Svarya

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

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

Overgang fra Svarya til vitamin K-antagonister (VKA)

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

Ved overgang fra Svarya til VKA, bør VKA gis samtidig inntil INR er $\geq 2,0$. I de første to dagene i overgangsperioden bør standard initieell VKA-dosering benyttes, etterfulgt av VKA-dosering i henhold til INR-testing. Mens pasientene bruker både Svarya og VKA bør INR ikke testes før det har gått minst 24 timer siden forrige dose, men før neste dose med Svarya. Så snart Svarya 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 Svarya til VKA må fortsette med Svarya i 48 timer etter første dose med VKA. Etter 2 dager med samtidig administrering, skal det innhentes en INR før neste planlagte dose av Svarya. Det anbefales at samtidig administrering av Svarya og VKA opphører når INR er $\geq 2,0$. Når Svarya seponeres, kan pålitelig INR-testing utføres 24 timer etter den siste dosen (se over og pkt. 4.5).

Overgang fra parenterale antikoagulanter til Svarya

Hos voksne og pediatriske pasienter som samtidig får en parenteral antikoagulant, seponeres den parenterale antikoagulant og Svarya 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 Svarya til parenterale antikoagulanter

Seponer Svarya og gi den første dosen med parenteral antikoagulant når neste dose med Svarya 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. Svarya 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): Svarya anbefales ikke fordi det ikke finnes noen tilgjengelige kliniske data (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Svarya 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 Svarya kan initieres eller fortsettes hos pasienter som har behov for konvertering.

Ved transesofageal ekkokardiografi-veiledet konvertering hos pasienter som tidligere ikke er behandlet med antikoagulanter, skal behandling med Svarya 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 Svarya 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 Svarya én gang daglig (eller 10 mg Svarya 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 Svarya 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

Svariya 10 g munnsmeltende film er til oral bruk og kan tas med eller uten mat og også med eller uten vann (se punkt 5.2). Tabletten skal smelte i pasientens munn før den svelges med spytt.

- A. For å åpne posen må den holdes med den korte siden opp, som er merket med en pil.
- B. Posen må deretter åpnes ved å skille de to delene forsiktig fra hverandre ved pilmerket. Hver del skal holdes mellom tommelen og pekefingeren, med en hånd for hver del.
- C. Begge delene av posen må rives i motsatte retninger til de er helt adskilt. Den munnsmeltende film vil bli eksponert og ligger på den ene halvdel av posen.
- D. Den munnsmeltende film må fjernes fra posen med tørre fingre og legges direkte på tungen. Pasientens munn skal være tom. Den munnsmeltende film skal tas umiddelbart etter at posen er åpnet.

Viktig: Den munnsmeltende film skal ikke håndteres med våte hender.

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 ryggrad, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, ryggrad eller øyeregion, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller større intraspinal eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter.

Samtidig behandling med alle andre antikoagulanter, f.eks. ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinux etc.), orale antikoagulanter (warfarin, dabigatraneteksilat, apixaban 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 Svariya observeres nøye for tegn på blødning. Det er anbefalt å bruke det med forsiktighet ved tilstander med økt risiko for blødning. Administrering av Svariya 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. Svariya 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).

Svariya bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon som samtidig får andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban (se pkt. 4.5).

Svariya 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

Svariya anbefales ikke brukt hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med azolantimykotika (som ketokonazol, itraconazol, vorikonazol og posakonazol) eller HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir). Disse virkestoffene er kraftige hemmere av både CYP3A4 og P-gp og kan derfor føre til en klinisk relevant økning (gjennomsnittlig 2,6 ganger) i plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban, og dermed økt blødningsrisiko. Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data hos barn som får samtidig systemisk behandling med sterke hemmere av både CYP 3A4 og P-gp (se pkt. 4.5).

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

Andre risikofaktorer for blødning

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

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

Pasienter med kreft

Pasienter med ondartet sykdom kan samtidig ha høyere risiko for blødning og trombose. Den individuelle fordelingen med antitrombotisk behandling bør veies opp mot risiko for blødning hos pasienter med aktiv kreft, avhengig av tumorplassering, antineoplastisk behandling og sykdomsstadium. Tumor 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 Svarya er ikke undersøkt hos pasienter med kunstige hjerteklaffer. Det finnes derfor ingen data som støtter at Svarya gir tilstrekkelig antikoagulasjon hos denne pasientpopulasjonen. Behandling med Svarya anbefales derfor ikke til disse pasientene.

Pasienter med antifosfolipid syndrom

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

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

Kliniske data fra en intervensjonsstudie med hovedformål å vurdere sikkerheten hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som gjennomgår PCI med innsetting av stent, er tilgjengelige. Data vedrørende effekt hos denne populasjonen er begrenset (se pkt. 4.2 og 5.1). Det foreligger ingen data for slike pasienter med slag/forbigående iskemisk anfall (TIA) i anamnesen.

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

Svarya 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 Svarya ikke er fastslått ved slike kliniske tilstander.

Spinal-/epiduralanestesi eller -punksjon

Når neuroaksial 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 neurologisk funksjon (f.eks. nummenhet eller svakhet i bena, tarm- eller blæredysfunksjon). Ved neurologisk utfall er rask diagnostisering og behandling nødvendig. Før neuroaksial 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 neuroaksial 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 Svarya. 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 Svarya 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.

Svarya 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

Makrogolglyserolhydroksysterat kan forårsake magesmerter og diaré.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenheter, 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. Svarya 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 rivarokسابans 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) rivarokسابans 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 rivarokسابans 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 rivarokسابans 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 Svarya 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 Svarya 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 Svarya har ikke blitt fastslått hos kvinner som ammer. Data fra dyr indikerer at rivaroksaban utskilles i morsmelk. Svarya 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

Svarya 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 daglig dose	Maksimal behandlingsvarighet
Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesecoperasjon	6 097	10 mg	39 dager
Forebygging av VTE hos klinisk syke pasienter	3 997	10 mg	39 dager
Behandling av dyp venetrombose (DVT), lungeemboli (PE) og forebygging av tilbakefall	6 790	Dag 1–21: 30 mg Dag 22 og fremover: 20 mg Etter minst 6 måneder: 10 mg eller 20 mg	21 måneder
Behandling av VTE og forebygging av tilbakefall av VTE hos fullbårne nyfødte og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	329	Kroppsvektjustert dose for å oppnå en eksponering som tilsvarer den som er observert hos voksne behandlet for DVT med 20 mg rivaroksaban én gang daglig	12
Forebygging av hjerneslag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	7 750	20 mg	41 måneder
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	10 225	5 mg eller 10 mg, administrert sammen med enten ASA eller ASA pluss klopido-rel eller tiklopidin	31
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter med CAD/PAD	18 244	5 mg administrert sammen med ASA eller 10 mg alene	47
	3 256	5 mg samtidig administrert 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 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 Svarya 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 utifra tilgjengelige data)

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

Vanlig	Uvanlig	Sjelden	Svært sjelden	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
Anemi (inkl. respektive laboratorieparametere)	Trombocytose (inkl. økt antall blodplater) ^A , trombocytopeni			
Forstyrrelser i immunsystemet				
	Allergisk reaksjon, allergisk dermatitt, angioødem og allergisk ødem		Anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk	
Nevrologiske sykdommer				
Svimmelhet, hodepine	Hjerneblødning og intrakraniell blødning, synkope			
Øyeforstyrrelser				
Øye blødning (inkl. konjunktival blødning)				
Hjertesykdommer				
	Takykardi			
Vaskulære lidelser				
Hypotensjon, hematom				
Respiratoriske, torakale og mediastinale lidelser				
Epistaksis, hemoptyse			Eosinofil lungebetennelse	
Gastrointestinale lidelser				
Tannkjøttblødning, gastrointestinal blødning (inkl. rektal blødning), gastrointestinale og abdominale smerter, dyspepsi, kvalme, forstoppelse ^A , diaré, oppkast ^A	Munntørrehet			
Lever- og galleveissykdommer				
Økning i transaminaser	Nedsatt leverfunksjon, økt	Gulsott, økt bilirubinkonjugat		

	bilirubin, økt blod alkalisk fosfatase ^A , økt GGT ^A	(med eller uten samtidig økning av ALT), kolestase, hepatitt (inkl. hepatocellulær skade)		
Hud- og underhudsvevssykdommer				
Kløe (inkl. uvanlige tilfeller av generalisert kløe), utslett, ekkymose, kutan og subkutan blødning	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, DRESS-syndrom	
Muskel- og skjelettlidelser og bindevevssykdommer				
Smerter i ekstremiteter ^A	Hemartrose	Muskelblødning		Kompartmentsyndrom sekundært til blødning
Nyre- og urinveisforstyrrelser				
Blødning i urogenitale organer (inkl. hematuri og menoragi ^B), nedsatt nyrefunksjon (inkl. økt kreatinin økt, økt urea i blodet)				Nyresvikt/akutt nyresvikt sekundært til blødning som er tilstrekkelig til å forårsake hypoperfusjon, Antikoagulantrelatert nefropati
Generelle lidelser og tilstander på administrasjonsstedet				
Feber ^A , perifert ødem, redusert generell styrke og energi (inkl. tretthet og asteni)	Uvelhet (inkl. ubehag)	Lokalisert ødem ^A		
Undersøkelser				
	Økt LDH ^A , økt lipase ^A , økt amylase ^A			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved inngrep				
Blødning etter inngrep (inkl. postoperativ anemi og sårblødning), 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 Svarya 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 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 Svarya. 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 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 plasmaeksposering ved supratherapeutiske doser på 50 mg rivaroksaban eller høyere hos voksne, men det finnes ingen tilgjengelige data ved supratherapeutiske doser hos barn. Et spesifikt reverseringsmiddel (andeksanet alfa) som motvirker rivaroksabans farmakodynamiske effekter er tilgjengelig for voksne, men er ikke fastslått hos barn (se preparatomtalen for andeksanet alfa).
Bruk av medisinsk kull for å redusere absorpsjonen ved overdosering med rivaroksaban kan overveies.

Behandling av blødninger

Dersom en blødningskomplikasjon oppstår hos en pasient som får rivaroksaban, skal neste administrering av rivaroksaban utsettes eller behandlingen seponeres, etter behov. Rivaroksaban har en halveringstid på ca. 5- 13 timer hos voksne. Halveringstiden hos barn estimert ved hjelp av farmakokinetisk populasjons (popPK)-modellering er kortere (se pkt. 5.2). Behandling skal tilpasses individuelt ut fra alvorlighetsgrad og lokalisering av blødningen. Egnede symptomatiske behandling kan brukes ved behov, f.eks. mekanisk kompresjon (f.eks. ved alvorlig epistaksis), kirurgiske prosedyrer for blødningskontroll, væskebehandling og hemodynamisk støtte, blodprodukter (pakkede røde blodceller eller ferskfrosset plasma, avhengig av anemi eller koagulopati) eller blodplater. Hvis blødningen ikke kan kontrolleres med tiltakene nevnt ovenfor bør administrering av enten et spesifikt reverseringsmiddel for faktor Xa-hemmere (andeksanet alfa) som motvirker rivaroksabans farmakodynamiske effekter, eller en spesifikk 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: B01AF01

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamiske effekter

Hos mennesker er det observert en doseavhengig hemming av faktor Xa-aktiviteten. Protrombintid (PT) påvirkes doseavhengig av rivaroksaban nøye korrelert til plasmakonsentrasjoner (r-verdi = 0,98) når Neoplastin brukes til analysen. Andre reagenser vil

gi annet resultat. PT skal avleses i løpet av sekunder, fordi INR kun er kalibrert og validert for kumariner, og ikke kan brukes til andre 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).

Pediatrik 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) (hazardratio (HR) 0,79, 95 % KI: 0,66–0,96, $P < 0,001$ for "non-inferiority"). Blant alle randomiserte pasienter som ble analysert i henhold til "intention-to-treat" (ITT), oppsto primære hendelser hos 269 som fikk rivaroksaban (2,12 % per år) og hos 306 som fikk warfarin (2,42 % per år) (HR: 0,88, 95 % KI: 0,74-1,03, $P < 0,001$ for "non-inferiority", $P = 0,117$ for "superiority"). Resultater for sekundære endepunkter som ble testet i hierarkisk rekkefølge i ITT-analysen, er angitt i tabell 4.

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

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

Table 4: Efficacy results from phase III ROCKET AF

Study population	ITT analyses of efficacy in patients with non-valvular atrial fibrillation		
Treatment dose	Rivaroksaban 20 mg once daily (15 mg once daily in patients with moderate renal impairment) Event rate (100 pt-yr)	Warfarin titrated to a target INR of 2.5 (therapeutic range 2.0 to 3.0) Event rate (100 pt-yr)	HR (95% CI) p-value, test for superiority
Stroke and non-CNS systemic embolism	269 (2.12)	306 (2.42)	0.88 (0.74 - 1.03) 0.117
Stroke, non-CNS systemic embolism and vascular death	572 (4.51)	609 (4.81)	0.94 (0.84 - 1.05) 0.265
Stroke, non-CNS systemic embolism, vascular death and myocardial infarction	659 (5.24)	709 (5.65)	0.93 (0.83 - 1.03) 0.158
Stroke	253 (1.99)	281 (2.22)	0.90 (0.76 - 1.07) 0.221
Non-CNS systemic embolism	20 (0.16)	27 (0.21)	0.74 (0.42 - 1.32) 0.308
Myocardial infarction	130 (1.02)	142 (1.11)	0.91 (0.72 - 1.16) 0.464

Table 5: Safety results from phase III ROCKET AF

Study population	Patients with non-valvular atrial fibrillation ^{a)}		
Treatment dose	Rivaroksaban 20 mg once daily (15 mg once daily in patients with moderate renal impairment) Event rate (100 pt-yr)	Warfarin titrated to a target INR of 2.5 (therapeutic range 2.0 to 3.0) Event rate (100 pt-yr)	HR (95% CI) p-value
Major and non-major clinically relevant bleeding events	1,475 (14.91)	1,449 (14.52)	1.03 (0.96 - 1.11) 0.442
Major bleeding events	395 (3.60)	386 (3.45)	1.04 (0.90 - 1.20) 0.576
Death due to bleeding*	27 (0.24)	55 (0.48)	0.50 (0.31 - 0.79) 0.003

Critical organ bleeding*	91 (0.82)	133 (1.18)	0.69 (0.53 - 0.91) 0.007
Intracranial haemorrhage*	55 (0.49)	84 (0.74)	0.67 (0.47 - 0.93) 0.019
Haemoglobin drop*	305 (2.77)	254 (2.26)	1.22 (1.03 - 1.44) 0.019
Transfusion of 2 or more units of packed red blood cells or whole blood*	183 (1.65)	149 (1.32)	1.25 (1.01 - 1.55) 0.044
Non-major clinically relevant bleeding events	1,185 (11.80)	1,151 (11.37)	1.04 (0.96 - 1.13) 0.345
All-cause mortality	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 av rivaroksaban med dosejustert VKA (randomisert 2:1) for forebygging av kardiovaskulære hendelser. Transøsofageal ekkokardiografi-veiledet konvertering (1-5 dager med forhåndsbehandling) eller konvensjonell konvertering (minst 3 uker med forhåndsbehandling) ble anvendt. Det primære endepunktet for effekt (alle typer slag, forbigående iskemisk anfall, ikke-CNS systemisk emboli, myokardinfarkt og kardiovaskulær død) oppsto hos 5 pasienter (0,5 %) i rivaroksabangruppen (n = 978) og hos 5 pasienter (1,0 %) i VKA-gruppen (n = 492, relativ risiko 0,50; 95 % KI 0,15-1,73, modifisert ITT-populasjon). Det primære endepunktet for sikkerhet (kraftig blødning) oppsto hos 6 pasienter (0,6 %) og 4 pasienter (0,8 %) i henholdsvis rivaroksabangruppene (n = 988) og VKA-gruppene (n = 499), (relativ risiko 0,76; 95 % KI 0,21- 2,67, sikkerhetspopulasjon). Denne eksplorative studien viste tilsvarende effekt og sikkerhet for behandlingsgruppene med rivaroksaban og VKA med hensyn til konvertering.

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

En randomisert, åpen, multisenterstudie (PIONEER AF-PCI) ble gjennomført med 2124 pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som gjennomgikk PCI med innsetting av stent for

primær aterosklerotisk sykdom for å sammenligne sikkerheten ved to rivaroksaban-regimer og ett VKA-regime. Pasientene ble randomisert 1:1:1 til totalt 12 måneders behandling. Pasienter med slag eller TIA i anamnesen ble ekskludert.

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

Gruppe 2 fikk rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig pluss dobbel platehemmende behandling (DAPT), dvs. klopido­grel 75 mg (eller alternativ P2Y12-hemmer) pluss lavdose acetylsalisylsyre (ASA)) i 1, 6 eller

12 måneder, etterfulgt av rivaroksaban 15 mg (eller 10 mg for personer med kreatininclearance 30-49 ml/minutt) én gang daglig pluss lavdose ASA. Gruppe 3 fikk dosejustert VKA pluss DAPT i 1, 6 eller 12 måneder, etterfulgt av dosejustert VKA pluss lavdose ASA.

Det primære sikkerhetsendepunktet, klinisk signifikante blødningshendelser, oppstod hos 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) og 167 (24,0 %) personer i henholdsvis gruppe 1, gruppe 2 og gruppe 3 (henholdsvis HR 0,59; 95 % KI 0,47-0,76; $p < 0,001$ og HR 0,63; 95 % KI 0,50-0,80; $p < 0,001$).

Det sekundære endepunktet (sammensatt av kardiovaskulære hendelser, kardiovaskulær død, myokardinfarkt eller hjerneslag) oppstod hos henholdsvis 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) og 36 (5,2 %) personer i henholdsvis gruppe 1, gruppe 2 og gruppe 3. Hvert av rivaroksaban-regimene viste signifikant reduksjon i klinisk signifikante blødningshendelser sammenlignet med VKA-regimet hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som gjennomgikk en PCI med innsetting av stent. Hovedformålet med PIONEER AF-PCI var å vurdere sikkerheten. Data vedrørende effekt (inkludert tromboemboliske hendelser) hos denne populasjonen er begrenset.

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

Det kliniske studie-programmet for rivaroksaban ble utformet for å vise effekten av rivaroksaban ved start og fortsatt behandling ved akutt DVT og LE samt forebygging av tilbakefall.

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

I Einstein DVT deltok 3449 pasienter med akutt DVT, der behandling av DVT og forebygging av tilbakevendende DVT og LE ble undersøkt (pasienter med symptomatisk LE var ikke med i denne studien). Behandlingsvarigheten var 3, 6 eller 12 måneder, avhengig av klinisk vurdering av utprøver.

I de tre første ukene av behandlingen av akutt DVT ble 15 mg rivaroksaban gitt to ganger daglig. Deretter ble 20 mg rivaroksaban gitt én gang daglig.

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

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

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

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

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

I Einstein Choice deltok 3396 pasienter med påvist symptomatisk DVT og/eller LE som fullførte 6- 12 måneders antikoagulasjonsbehandling, der forebygging av fatal LE eller ikke-fatal symptomatisk tilbakevendende DVT og LE ble undersøkt. Pasienter med en indikasjon for fortsatt antikoagulasjonsbehandling ble ekskludert fra studien. Behandlingsvarighet var opptil 12 måneder, avhengig av individuell randomiseringsdato (median: 351 dager). Rivaroksaban 20 mg én gang daglig og rivaroksaban 10 mg én gang daglig ble sammenlignet med 100 mg acetylsalisylsyre én gang daglig.

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

I Einstein DVT-studien (se tabell 6) ble det vist at rivaroksaban var "non-inferior" til enoksaparin/VKA når det gjaldt det primære endepunktet for effekt ($p < 0,0001$ (test for "non-inferiority"), HR: 0,680 (0,443- 1,042), $p = 0,076$ (test for "superiority")). Den forhåndsspesifiserte samlede kliniske fordelene (primære endepunkter for effekt pluss alvorlige blødningsepisoder) ble rapportert med en 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: Resultater for effekt og sikkerhet fra fase III Einstein DVT

Studiepopulasjon	3 449 pasienter med symptomatisk akutt dyp venetrombose	
Behandlingsdose og varighet	Rivaroksaban ^{a)} 3, 6 eller 12 måneder N=1 731	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 eller 12 måneder N=1 718
Symptomatisk tilbakevendende VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symptomatisk tilbakevendende PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symptomatisk PE og DVT	1 (0,1 %)	0
Dødelig lungeemboli/død der lungeemboli ikke kan utelukkes	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Alvorlig eller klinisk relevant ikke-alvorlig blødning	139 (8,1 %)	138
Alvorlige blødningshendelser	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/V KA^{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	Rivaroksabana) 3, 6 eller 12 måneder N = 4150	Enoksaparin/VKAb) 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	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.

Pediatrik 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. Disse funnene var generelt sett tilsvarende mellom aldersgruppene. 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 warfaringruppen.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Svarya 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 tabletten i fastende tilstand. Når rivaroksaban 20 mg munnsneltende film 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 munnsneltende film 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 munnsneltende film sees en reduksjon i AUC og C_{max} på henholdsvis 29 % og 56 % når rivaroksaban granulat frigjøres i proksimal tyntarm. Eksponeringen er ytterligere redusert når rivaroksaban frigjøres i distal tyntarm eller i oppadstigende tykktarm.

Administrering av rivaroksaban utenfor magesekken bør derfor unngås da dette kan føre til redusert absorpsjon og tilsvarende redusert eksponering for rivaroksaban.

Bioekvivalens ble påvist for den Munnsneltende film filmformuleringen sammenlignet med tabletten ved en dose på 10 mg i fastende tilstand, samt ved en dose på 20 mg i mett tilstand.

Pediatrisk populasjon

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

Rivaroksaban 20 mg munnsneltende film 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

In vitro data indikerer ikke relevante forskjeller i proteinbindingen av rivaroksaban i plasma hos barn på tvers av forskjellige aldersgrupper sammenlignet med voksne. Det finnes ingen tilgjengelige PK-data etter intravenøs administrering av rivaroksaban hos barn. V_{ss} estimert via populasjonsbasert PK-modellering hos barn (i alderen 0 til < 18 år) etter oral administrering av rivaroksaban, er avhengig av kroppsvekt og kan beskrives med en allometrisk funksjon, med et gjennomsnitt på 113 l for en forsøksperson med en kroppsvekt på 82,8 kg.

Biotransformasjon og eliminasjon

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

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

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

9 timer hos unge personer og med en terminal halveringstid på 11-13 timer hos eldre.

Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen tilgjengelige metabolismedata som gjelder spesifikt for barn. Det finnes ingen tilgjengelige PK-data etter intravenøs administrering av rivaroksaban til barn. Clearance estimert via populasjonsbasert PK-modellering hos barn (i alderen 0 til < 18 år) etter oral administrering av rivaroksaban, er avhengig av kroppsvekt og kan beskrives med en allometrisk funksjon, med et gjennomsnitt på 8 liter/time for en forsøksperson med en kroppsvekt på 82,8 kg.

De geometriske gjennomsnittsverdiene for halveringstid for distribusjon ($t_{1/2}$) estimert via populasjonsbasert PK-modellering reduseres ved synkende alder og gikk fra 4,2 timer hos ungdom til ca. 3 timer hos barn i alderen 2-12 år ned til henholdsvis 1,9 og 1,6 timer hos barn i alderen 0,5- < 2 år og under 0,5 år.

Spesielle populasjoner

Kjønn

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

Eldre

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

Forskjellige vekt kategorier

Hos voksne påvirket svært høy eller svært lav kroppsvekt (<50 kg eller >120 kg) bare i liten grad plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban (under 25 %). Ingen dosejustering er nødvendig. Hos barn er dosering av rivaroksaban basert på kroppsvekt. En eksplorativ analyse avdekket ikke relevant påvirkning ved undervekt eller fedme på rivaroksabaneksponering hos barn.

Interetniske forskjeller

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

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

Nedsatt leverfunksjon

Hos cirrhotiske voksne 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 Emax-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 mordyret.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Mikrokrystallinsk cellulose
Hypromellose
Povidon K30
Makrogolglyserolhydroksystearat
Natriumlaurylsulfat
Sukralose
Maltodekstrin
Rødt jernoksid
Peppermyntearoma
Trietylcitrat
Glyserol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Produktet skal oppbevares i originalemballasjen, og dette legemidlet krever ingen spesielle temperaturforhold ved oppbevaring.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hver Munnsmeltende film er pakket i en 4-lags laminatpakning (dvs. papir/PET/Alu/PE-pose).

Pakningsstørrelse

10 Oro dispergerbare filmer

30 Oro dispergerbare filmer

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis tilgjengelige på markedet.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Kroatia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/25/1994/005

EU/1/25/1994/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21. november 2025

10. OPPDATERINGSDATO

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

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Austria

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel som er underlagt reseptbelagt legemiddel (se vedlegg I: Sammendrag av produktets egenskaper, punkt 4.2).

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(MAH) skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning 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;
- 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 milepæl (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

• Andre risikominimeringsaktiviteter

MAH skal før lanseringen utarbeide et opplæringspakke rettet mot alle leger som forventes å forskrive/bruke Svarya. Opplæringspakken har som mål å øke bevisstheten om den potensielle risikoen for blødning under behandling med Svarya og gi veiledning om hvordan denne risikoen kan håndteres. Opplæringspakken for leger skal inneholde:

- Sammendrag av produktets egenskaper
- Veiledning for forskrivere
- Pasientvarselkort [Tekst inkludert i vedlegg III]

MAH må avtale innholdet og formatet i forskrivningsveiledningen sammen med en kommunikasjonsplan med den nasjonale kompetente myndigheten i hver medlemsstat før distribusjon av opplæringspakken på deres territorium. Forskrivningsveiledningen skal inneholde følgende viktige sikkerhetsmeldinger: Detaljer om hvilke populasjoner som potensielt har økt risiko for blødninger

- Detaljer om pasientgrupper med potensielt høyere risiko for blødning.
- Anbefalinger for dosereduksjon hos risikopasienter.

- Veiledning om bytte fra eller til behandling med Rivaroksaban.
- Behovet for inntak av 15 mg og 20 mg sammen med mat.
- Håndtering av overdosering.
- Bruk av koagulasjonstester og tolkning av disse.
- At alle pasienter bør få råd om:
 - 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 munnsneltende film 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 Svarya , dersom de har behov for en operasjon eller invasiv prosedyre.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

PLYSNINGER SOM SKAL VISE PÅ YTTEREMBALLASJEN**YTRE KARTONG****1. NAVN PÅ LEGEMIDDELET**

Svariya 10 mg Munnsmeltende film

rivaroksaban

2. ANGIVELSE AV AKTIV(E) STOFF(ER)

Hver Munnsmeltende film inneholder 10 mg Rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder makrogolglyserolhydroksystearat. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. FARMAKOLOGISK FORM OG INNHOLD

Oro dispergerbare filmer

10 Oro dispergerbare filmer

30 Oro dispergerbare filmer

5. METODE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. SPESIELL ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET MÅ OPPBEVARES UTENFOR BARNES SYNE OG REKKEVIDDE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. ANDRE SPESIELLE ADVARSELER, OM NØDVENDIG**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. SPESIELLE OPPBEVARINGSBETINGELSER

Produktet skal oppbevares i originalemballasjen.

10. SPESIELLE FORHOLDSREGLER FOR KASSERING AV UBBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALLSMATERIALER FRA SLIKE LEGEMIDLER, HVIS RELEVANT

11. NAVN OG ADRESSE TIL INNEHAVEREN AV SALGSOPPLYSNINGEN

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Kroatia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(E)

EU/1/25/1994/001
EU/1/25/1994/002

13. BATCHNUMMER<, DONASJON OG PRODUKTKODER>

LOT

14. GENERELL KLASSIFISERING FOR LEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON I BLINDESKRIFT

Svariya 10 mg

17. UNIK IDENTIFIKATOR – 2D-STREKKODE

2D-strekkode med unik identifikator inkludert.

18. UNIK IDENTIFIKATOR – MENNESKELIG LESBARE DATA

PC
SN
NN

PLYSNINGER SOM SKAL VISE PÅ YTTEREMBALLASJEN**YTRE KARTONG****1. NAVN PÅ LEGEMIDDELET**

Svariya 15 mg Munnsmeltende film

Rivaroksaban

2. ANGIVELSE AV AKTIV(E) STOFF(ER)

Hver Munnsmeltende film inneholder 15 mg Rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder makrogolglyserolhydroksystearat. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. FARMAKOLOGISK FORM OG INNHOLD

Oro dispergerbare filmer

10 Oro dispergerbare filmer

30 Oro dispergerbare filmer

5. METODE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. SPESIELL ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET MÅ OPPBEVARES UTENFOR BARNES SYNE OG REKKEVIDDE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. ANDRE SPESIELLE ADVARSELER, OM NØDVENDIG**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. SPESIELLE OPPBEVARINGSBETINGELSER

Produktet skal oppbevares i originalemballasjen.

10. SPESIELLE FORHOLDSREGLER FOR KASSERING AV UBBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALLSMATERIALER FRA SLIKE LEGEMIDLER, HVIS RELEVANT

11. NAVN OG ADRESSE TIL INNEHAVEREN AV SALGSOPPLYSNINGEN

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Kroatia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(E)

EU/1/25/1994/003
EU/1/25/1994/004

13. BATCHNUMMER<, DONASJON OG PRODUKTKODER>

LOT

14. GENERELL KLASSIFISERING FOR LEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON I BLINDESKRIFT

Svariya 15 mg

17. UNIK IDENTIFIKATOR – 2D-STREKKODE

2D-strekkode med unik identifikator inkludert.

18. UNIK IDENTIFIKATOR – MENNESKELIG LESBARE DATA

PC
SN
NN

PLYSNINGER SOM SKAL VISE PÅ YTTEREMBALLASJEN**YTRE KARTONG****1. NAVN PÅ LEGEMIDDELET**

Svariya 20 mg Munnsmeltende film

Rivaroksaban

2. ANGIVELSE AV AKTIV(E) STOFF(ER)

Hver Munnsmeltende film inneholder 20 mg Rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder makrogolglyserolhydroksystearat. Se pakningsvedlegget for mer informasjon.

4. FARMAKOLOGISK FORM OG INNHOLD

Oro dispergerbare filmer

10 Oro dispergerbare filmer

30 Oro dispergerbare filmer

5. METODE OG ADMINISTRASJONSVEI

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk

6. SPESIELL ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET MÅ OPPBEVARES UTENFOR BARNES SYNE OG REKKEVIDDE

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. ANDRE SPESIELLE ADVARSELER, OM NØDVENDIG**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. SPESIELLE OPPBEVARINGSBETINGELSER

Produktet skal oppbevares i originalemballasjen.

10. SPESIELLE FORHOLDSREGLER FOR KASSERING AV UBBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALLSMATERIALER FRA SLIKE LEGEMIDLER, HVIS RELEVANT

11. NAVN OG ADRESSE TIL INNEHAVEREN AV SALGSOPPLYSNINGEN

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Kroatia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER(E)

EU/1/25/1994/005
EU/1/25/1994/006

13. BATCHNUMMER<, DONASJON OG PRODUKTKODER>

LOT

14. GENERELL KLASSIFISERING FOR LEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON I BLINDESKRIFT

Svariya 20 mg

17. UNIK IDENTIFIKATOR – 2D-STREKKODE

2D-strekkode med unik identifikator inkludert.

18. UNIK IDENTIFIKATOR – MENNESKELIG LESBARE DATA

PC
SN
NN

MINIMUMSOPPLYSNINGER SOM SKAL VISE SEG PÅ BLISTERPAKKER ELLER STRIMLER

POSER

1. NAVN PÅ LEGEMIDDELET

Svariya 10 mg Munnsmeltende film

Rivaroksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVER AV SALGSOPPLYSNING

PGF Pharma International d.o.o.

3 UTLØPSDATO

EXP

4 BATCHNUMMER

LOT

5. ANNET

Skrell her

Oral bruk

Hver Munnsmeltende film inneholder 10 mg Rivaroksaban.

MINIMUMSOPPLYSNINGER SOM SKAL VISE SEG PÅ BLISTERPAKKER ELLER STRIMLER

POSER

1. NAVN PÅ LEGEMIDDELET

Svariya 15 mg Munnsmeltende film

Rivaroksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVER AV SALGSOPPLYSNING

PGF Pharma International d.o.o.

3 UTLØPSDATO

EXP

4 BATCHNUMMER

LOT

5. ANNET

Skrell her

Oral bruk

Hver Munnsmeltende film inneholder 15 mg Rivaroksaban.

MINIMUMSOPPLYSNINGER SOM SKAL VISE SEG PÅ BLISTERPAKKER ELLER STRIMLER

POSER

1. NAVN PÅ LEGEMIDDELET

Svariya 20 mg Munnsmeltende film

Rivaroksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVER AV SALGSOPPLYSNING

PGF Pharma International d.o.o.

3 UTLØPSDATO

EXP

4 BATCHNUMMER

LOT

5. ANNET

Skrell her
Oral bruk
Hver Munnsmeltende film inneholder 20 mg Rivaroksaban.

PASIENTKORT

[Svariya 10 mg / 15 mg / 20 mg / Oro dispergerbare filmer]

Pasientkort

Svariya 10 mg (avkrysningsrute for å markere den foreskrevne dosen)

Svariya 15 mg (kryss av i ruten for å markere den foreskrevne dosen)

Svariya 20 mg (kryss av i ruten for å markere den foreskrevne dosen)

♦ **Ha alltid dette kortet med deg.**

♦ **Vis alltid frem kortet til lege eller tannlege før du begynner på en behandling.**

Jeg bruker antikoagulasjonsbehandling med Svariya (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 Svariya .

Hva bør jeg vite om Svariya ?

♦ Svariya fortynner blodet, noe som forhindrer at du får farlige blodpropper.

♦ Svariya 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 Svariya 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 Svariya .

♦ Fortell helsepersonell at du bruker Svariya før kirurgiske inngrep eller andre inngrep.

Når bør jeg rådføre meg med legen min?

Når du tar et blodfortynnende middel som Svariya er det viktig å være oppmerksom på mulige bivirkninger. Blødning er den vanligste bivirkningen. Ikke begynn å ta Svariya 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 kaffegrutHvordan skal jeg ta Svariya ?

♦ For å sikre maksimal beskyttelse skal Svariya

- 10 mg skal 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

Svariya 10 mg Oro dispergerbare filmer

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

1. Hva Svariya er og hva det brukes mot

Svariya 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.

Svariya 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 Svariya Bruk ikke Svariya

- 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, apixaban 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 Svariya , og informer legen din hvis noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Svariya .

Vis forsiktighet ved bruk av Svariya

- 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, apixaban 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 Svariya")
 - 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 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 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 noe av dette ovenfor gjelder for deg, må du informere legen din før du tar Svariya . 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 Svariya 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 spinalanestesi eller smertelindring):
 - er det svært viktig at du tar Svariya 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

Svariya 10 mg munnsneltende film er **ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år**. Det er ikke tilstrekkelig informasjon om bruk hos barn og ungdom.

Andre legemidler og Svariya

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 munnsneltende film (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 Svariya , fordi effekten av Svariya 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 Svariya , fordi effekten av Svariya kan bli redusert. Legen vil bestemme om du skal behandles med Svariya og om du trenger tettere oppfølging.

Graviditet og amming

Ikke bruk Svariya **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 Svariya . 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

Svariya 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.

Svariya inneholder laktose og natrium

Makrogolglyserolhydroksystearat kan forårsake magesmerter og diaré.

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

3. Hvordan du bruker Svariya

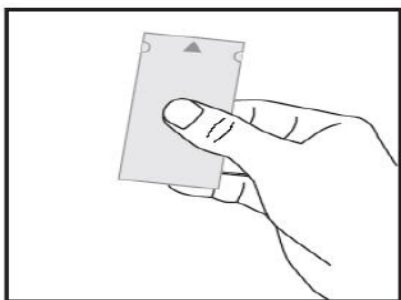
Ta alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Spør legen eller apoteket hvis du er usikker.

Svariya 10 mg Munnsmeltende film er til oral bruk og kan tas med eller uten mat og også med eller uten vann. La film smelte i munnen før du svelger den med spytt.

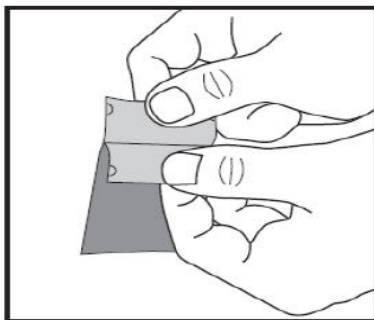
Instruksjoner for håndtering av Svariya

Viktig: Ikke håndter den Munnsmeltende film med våte hender.

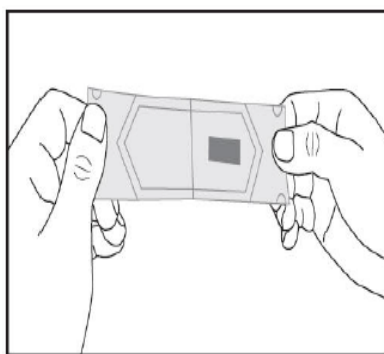
- a) Ta en pose, finn pilmerket på en av de korte sidene og hold posen med denne siden opp.



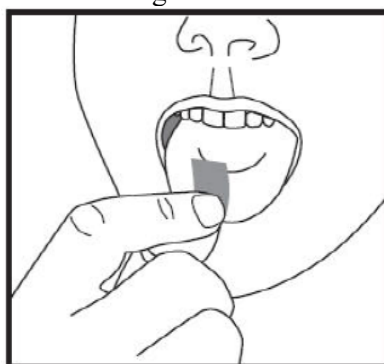
- b) Trekk forsiktig begge delene av posen fra hverandre ved pilmerket. Nå kan du holde hver del mellom tommelen og pekefingeren med en hånd for hver del.



- c) Riv forsiktig begge delene av posen i motsatte retninger til de er skilt fra hverandre. Den Munnsmeltende film munns meltende filmen er nå synlig og ligger på en av de adskilte delene av posen.



- d) Ta den Munnsmeltende film med tørre fingre ut av posen og legg den i munnen, direkte på tungen. Den vil oppløses raskt, slik at den lett kan svelges.



Den Munnsmeltende film skal legges i munnen, på tungen. Munnen skal være tom og fingrene tørre før du legger den Munnsmeltende film på tungen. Den skal tas umiddelbart etter at posen er åpnet.

Hvor mye du skal ta

- For å forhindre blodpropp i venene etter en hofte- eller kneproteseoperasjon
Den anbefalte dosen er én Svariya 10 mg Munnsmeltende film én gang daglig.
- For å behandle blodpropp i venene i bena og blodpropp i blodårene i lungene, og for å forhindre at blodpropp oppstår igjen

Etter minst 6 måneders behandling av blodpropp er den anbefalte dosen enten én 10 mg Munnsmeltende film én gang daglig eller én 20 mg Munnsmeltende film én gang

daglig. Legen din har forskrevet Svariya 10 mg Munnsmeltende film én gang daglig.

Svariya 10 mg Munnsmeltende film kan tas sammen med eller uten mat.

Når skal du ta Svariya

Ta den Munnsmeltende film hver dag til legen din ber deg om å slutte.

Prøv å ta den Munnsmeltende film på samme tid hver dag, slik at du lettere husker det.

Legen din vil avgjøre hvor lenge du må fortsette behandlingen.

For å forhindre blodpropp i venene etter en hofte- eller kneproteseoperasjon:

Ta den første Munnsmeltende film 6–10 timer etter operasjonen.

Hvis du har hatt en større hofteoperasjon, vil du vanligvis ta den Munnsmeltende film i 5 uker.

Hvis du har gjennomgått en større kneoperasjon, vil du vanligvis ta den Munnsmeltende film i 2 uker.

Hvis du tar mer Svariya enn du skal

Kontakt legen din umiddelbart hvis du har tatt for mye Svariya Oro dispergerbare filmer. Å ta for mye Svariya øker risikoen for blødning.

Hvis du glemmer å ta Svariya

Hvis du har glemt en dose, ta den så snart du husker det. Ta neste Munnsmeltende film dagen etter, og fortsett deretter å ta en smeltetablett én gang daglig som normalt.

Ikke ta en dobbel dose for å kompensere for en glemt Oro dispergerbare filmer.

Hvis du slutter å ta Svariya

Ikke slutte å ta Svariya uten å snakke med legen din først, fordi Svariya forhindrer utvikling av en alvorlig tilstand.

Hvis du har flere spørsmål om bruken av dette legemidlet, spør legen eller apoteket.

4. Mulige bivirkninger

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

Som alle lignende legemidler som forhindrer dannelse av blodpropper, kan Svariya 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), som kan være tegn på blødning.

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 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 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 en blodåre i beinet (pseudoaneurisme).

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

- opphopning av eosinofiler, en type hvite granulocytiske blodceller som forårsaker betennelse i lungene (eosinofil lungebetennelse)

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 Svariya

Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.

Ikke bruk dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på hver pose etter EXP. Utløpsdatoen refererer til den siste dagen i den angitte måneden.

Legemidlet skal oppbevares i originalemballasjen, og dette legemidlet krever ingen spesielle temperaturforhold for oppbevaring.

Ikke kast medisiner i avløpsvannet eller husholdningsavfallet. Spør apoteket hvordan du skal kaste medisiner du ikke lenger bruker. Disse tiltakene vil bidra til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Svariya

- Virkestoff er Rivaroksaban
- Andre innholdsstoffer er mikrokrySTALLinsk cellulose, hypromellose, povidon K30, makrogolglyserolhydroksystearat, natriumlaurylsulfat, sukralose, maltodekstrin, rødt jernoksid, peppermyntearoma, trietylцитrat, glyserol

Hvordan Svariya ser ut og innholdet i pakningen

Svariya 10 mg Munnsneltende film er en lyserød, rektangulær, munnoppløselig tynn film.

Hver Munnsneltende film er pakket i en 4-lags laminatpakning (dvs. papir/PET/Alu/PE-pose).

Pakningsstørrelser

10 Oro dispergerbare filmer

30 Oro dispergerbare filmer

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis tilgjengelige på markedet.

Innehaver av markedsføringstillatelse og produsent

Innehaver av markedsføringstillatelsen

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Kroatia
Tilvirker

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Østerrike

Denne pakningsvedlegget ble sist revidert i .

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelbyrået: <https://www.ema.europa.eu>

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Svariya 15 mg Oro dispergerbare filmer

Svariya 20 mg Munnsmeltende film

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

1. Hva Svariya er og hva det brukes mot

Svariya inneholder virkestoffet rivaroksaban. Svariya 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.

Svariya 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.

Svariya 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 Svariya Bruk ikke Svariya

- 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, apixaban 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 Svariya , og informer legen din hvis noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Svariya .

Vis forsiktighet ved bruk av Svariya

- 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, apixaban 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 Svariya ")
 - 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 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 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 noe av dette ovenfor gjelder for deg, må du informere legen din før du tar Svariya .

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 Svariya 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 spinalanestesi eller smertelindring):
 - er det svært viktig at du før og etter injeksjonen eller fjerning av kateteret tar Svariya 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

Svariya - Munnsmeltende film er **ikke anbefalt til barn som veier under 30 kg.**

Det er ikke tilstrekkelig informasjon om bruk av Svariya hos barn og ungdom ved indikasjon for voksne.

Andre legemidler og Svariya

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 munnsneltende film (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 Svarya , fordi effekten av Svarya 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 Svarya , fordi effekten av Svarya kan bli redusert. Legen vil bestemme om du skal behandles med Svarya og om du trenger tettere oppfølging.

Graviditet og amming

Ikke bruk Svarya 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 Svarya . 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

Svarya 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.

Svarya inneholder laktose og natrium

Makrogolglyserolhydroksystearat kan forårsake magesmerter og diaré. Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver Oro dispergerbare filmer, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Svarya

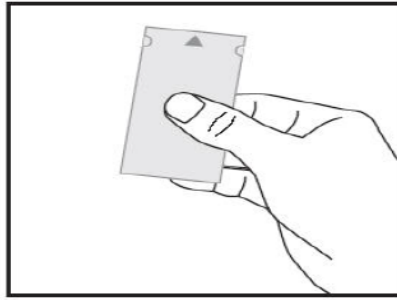
Ta alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Spør legen eller apoteket hvis du er usikker.

Svarya 15 mg og 20 mg Munnsneltende film er til oral bruk og kan tas med eller uten mat og også med eller uten vann. La tableten smelte i munnen før du svelger den med spytt.

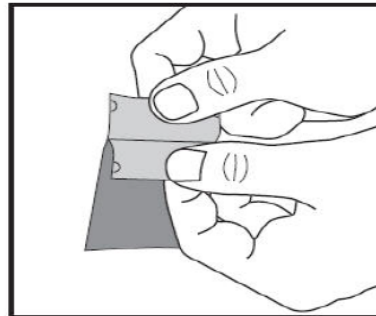
Instruksjoner for håndtering av Svarya

Viktig: Ikke håndter den Munnsneltende film med våte hender.

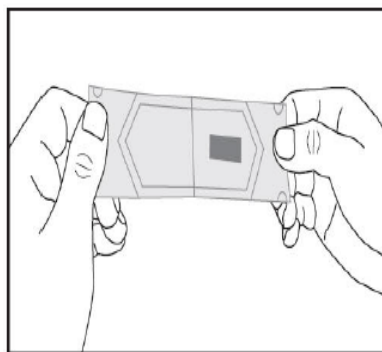
- a) Ta en pose, finn pilmerket på en av de korte sidene og hold posen med denne siden opp.



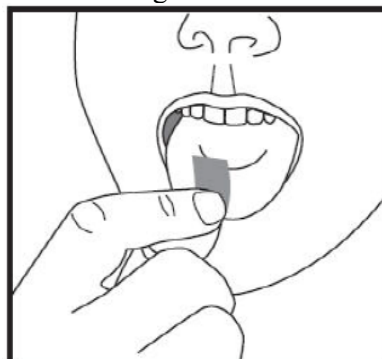
- b) Trekk forsiktig begge delene av posen fra hverandre ved pilmerket. Nå kan du holde hver del mellom tommelen og pekefingeren med en hånd for hver del.



- c) Riv forsiktig begge delene av posen i motsatte retninger til de er skilt fra hverandre. Den Munns meltende film er nå synlig og ligger på en av de skilt delene av posen.



- d) Ta den Munns meltende film med tørre fingre ut av posen og legg den i munnen, direkte på tungen. Den vil oppløses raskt, slik at den lett kan svelges.



Den Munns meltende film skal legges i munnen, på tungen. Munnen skal være tom og fingrene

tørre før du legger den Munns meltende film på tungen. Den skal tas umiddelbart etter at posen er åpnet.

Hvor mye du skal ta

- For å forhindre blodpropp i hjernen (hjerneslag) og andre blodkar i kroppen
Den anbefalte dosen er én Munns meltende film Svarya 20 mg én gang daglig.
Hvis du har nyreproblemer, kan dosen reduseres til én Munns meltende film Svarya 15 mg én gang daglig.
- Hvis du trenger en behandling for å behandle blokkerte blodkar i hjertet (kalt perkutan koronar intervensjon – PCI med innsetting av en stent), er det begrenset dokumentasjon for å redusere dosen til én Munns meltende film Svarya 15 mg én gang daglig (eller til én Munns meltende film Svarya 10 mg én gang daglig hvis nyrene dine ikke fungerer som de skal) i tillegg til et blodplatehemmende legemiddel som klopido-rel.
- For å behandle blodpropp i venene i bena og blodpropp i blodårene i lungene, og for å forhindre at blodpropp oppstår igjen
Den anbefalte dosen er én Svarya 15 mg Munns meltende film to ganger daglig de første 3 ukene. For behandling etter 3 uker er den anbefalte dosen én Svarya 20 mg Munns meltende film én gang daglig.
Etter minst 6 måneders behandling av blodpropp kan legen din beslutte å fortsette behandlingen med enten én 10 mg Munns meltende film én gang daglig eller én 20 mg Munns meltende film én gang daglig.
Hvis du har nyreproblemer og tar en Svarya 20 mg Munns meltende film én gang daglig, kan legen din beslutte å redusere dosen for behandlingen etter 3 uker til én Svarya 15 mg Munns meltende film én gang daglig hvis risikoen for blødning er større enn risikoen for å få en ny blodpropp.
Svarya 10 mg Munns meltende film kan tas sammen med eller uten mat.

Barn og ungdom

Dosen av Svarya avhenger av kroppsvekten og vil bli beregnet av legen.

- Den anbefalte dosen for barn og ungdom med kroppsvekt mellom 30 kg og mindre enn 50 kg er én Svarya 15 mg Munns meltende film én gang daglig.
- Den anbefalte dosen for barn og ungdom med kroppsvekt på 50 kg eller mer er én Svarya 20 mg Munns meltende film én gang daglig.

Ta hver dose Svarya med et drikke (f.eks. vann eller juice) under et måltid. Ta de smeltetablettene hver dag omtrent på samme tid. Vurder å sette en alarm for å minne deg på det.

For foreldre eller omsorgspersoner: Vennligst observer barnet for å sikre at hele dosen blir tatt.

Siden Svarya-dosen er basert på kroppsvekt, er det viktig å holde avtalte legetimer, da dosen kan måtte justeres etter hvert som vekten endres.

Juster aldri dosen av Svarya på egen hånd. Legen vil justere dosen om nødvendig.

Ikke del den Munns meltende film i et forsøk på å gi en brøkdel av en dose. Hvis en lavere dose er nødvendig, bruk den alternative presentasjonen av Rivaroksaban (granulat til oral suspensjon).

Hvis du spytter ut dosen eller kaster opp

- mindre enn 30 minutter etter at du har tatt Svarya, ta en ny dose.
- mer enn 30 minutter etter at du har tatt Svarya, må du ikke ta en ny dose. I dette tilfellet må du ta neste dose Svarya til vanlig tid.

Kontakt legen hvis du gjentatte ganger spytter ut dosen eller kaster opp etter å ha tatt Svarya.

Når skal du ta Svarya

Ta den/de Munnsneltende film (e) hver dag til legen din ber deg om å slutte.
Prøv å ta den/de Munnsneltende film (e) til samme tid hver dag for å huske det lettere.
Legen din vil avgjøre hvor lenge du må fortsette behandlingen.

For å forhindre blodpropp i hjernen (hjerneslag) og andre blodkar i kroppen:
Hvis hjerterytmen din må gjenopprettes til normal ved hjelp av en prosedyre kalt kardioversjon, ta Svarya på de tidspunktene legen din har angitt.

Hvis du glemmer å ta Svarya

Voksne, barn og ungdom:

Hvis du tar én 20 mg Munnsneltende film eller én 15 mg Munnsneltende film én gang daglig og har glemt en dose, ta den så snart du husker det. Ikke ta mer enn én smeltetablett på én dag for å kompensere for en glemt dose. Ta neste smeltetablett dagen etter, og fortsett deretter med å ta én Munnsneltende film én gang daglig.

Voksne:

Hvis du tar én 15 mg Munnsneltende film to ganger daglig og har glemt en dose, ta den så snart du husker det. Ikke ta mer enn to 15 mg Munnsneltende film på en dag. Hvis du glemmer å ta en dose, kan du ta to 15 mg smeltetabletter samtidig for å få totalt to Munnsneltende film (30 mg) på en dag. Neste dag skal du fortsette å ta en 15 mg Munnsneltende film to ganger om dagen.

Hvis du tar mer Svarya enn du skal

Kontakt legen din umiddelbart hvis du har tatt for mye Svarya Oro dispergerbare filmer. Å ta for mye Svarya øker risikoen for blødning.

Hvis du slutter å ta Svarya

Ikke slutt å ta Svarya uten å snakke med legen din først, fordi Svarya behandler og forebygger alvorlige tilstander.

Hvis du har flere spørsmål om bruken av dette legemidlet, spør legen eller apoteket.

4. Mulige bivirkninger

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

Som alle lignende legemidler som forhindrer dannelse av blodpropper, kan Svarya 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 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
- munntørrhet
- 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)

- opphopning av eosinofiler, en type hvite granulocytiske blodceller som forårsaker betennelse i lungene (eosinofil lungebetennelse)

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)

Bivirkninger hos barn og ungdom

Generelt sett var bivirkningene som ble observert hos barn og ungdom behandlet med Svarya , 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 Svarya

Oppbevar dette legemidlet utilgjengelig for barn.

Ikke bruk dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på hver pose etter EXP. Utløpsdatoen refererer til den siste dagen i den måneden.

Produktet skal oppbevares i originalemballasjen, og dette legemidlet krever ingen spesielle temperaturforhold for oppbevaring.

Ikke kast medisiner i avløpsvannet eller husholdningsavfallet. Spør apoteket hvordan du skal kaste medisiner du ikke lenger bruker. Disse tiltakene vil bidra til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Svarya

- Det aktive stoffet er Rivaroksaban
- De andre innholdsstoffene er
- MikrokrySTALLinsk cellulose, hypromellose, povidon K30, makrogolglyserolhydroksystearat, natriumlaurylsulfat, sukralose, maltodekstrin, rødt jernoksid, peppermynte aroma, trietylцитrat, glyserol

Hvordan Svarya ser ut og innholdet i pakningen

Svarya 15 mg og 20 mg Munns meltende film er lyserøde, rektangulære, Munns meltende film

tynne tabletter.

Hver Munnsmeltende film er pakket i en 4-lags laminatpakning (dvs. papir/PET/Alu/PE-pose).

Pakningsstørrelse

10 Oro dispergerbare filmer

30 Oro dispergerbare filmer

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis tilgjengelige på markedet.

Innehaver av markedsføringstillatelse og produsent

Innehaver av markedsføringstillatelsen

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Kroatia
Produsent

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Østerrike

Denne pakningsvedlegget ble sist revidert i .

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelbyrået: <https://www.ema.europa.eu>