

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivaroxaban Accord 2,5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg rivaroxaban.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 27,90 mg laktos (som monohydrat), se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Ljuscitron, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter, cirka 6,00 mm i diameter, präglade med "IL4" på ena sidan och släta på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rivaroxaban Accord, i kombination med enbart acetylsalicylsyra eller med acetylsalicylsyra och klopido­grel eller tiklopidin, är avsett för att förebygga aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter efter ett akut koronarsyndrom (AKS) med förhöjda hjärtmarkörer (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

Rivaroxaban Accord, i kombination med acetylsalicylsyra, är avsett för att förebygga aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter med kranskär­lssjukdom eller symptomatisk perifer kärlsjukdom med hög risk för ischemiska händelser.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Den rekommenderade dosen är 2,5 mg två gånger dagligen.

- AKS

Patienter som tar Rivaroxaban Accord 2,5 mg två gånger dagligen ska också ta en daglig dos om 75–100 mg acetylsalicylsyra eller en daglig dos om 75–100 mg acetylsalicylsyra i tillägg till antingen en daglig dos om 75 mg klopido­grel eller en vanlig daglig dos av tiklopidin.

Behandlingen ska regelbundet utvärderas för varje enskild patient, där risken för ischemiska händelser vägs mot blödningsrisken. Förlängning av behandlingen längre än 12 månader ska göras efter individuell bedömning av varje patient, eftersom erfarenheten av mer än 24 månaders behandling är begränsad (se avsnitt 5.1).

Behandling med rivaroxaban ska påbörjas så snart som möjligt efter stabilisering av AKS-händelsen (inklusive revaskulariseringsingrepp); tidigast 24 timmar efter inläggning på sjukhus och vid den tidpunkt då parenteral antikoagulationsbehandling normalt skulle avslutas.

- Kranskär­lssjukdom/ perifer kärlsjukdom

Patienter som tar Rivaroxaban Accord 2,5 mg två gånger dagligen ska också ta en daglig dos om 75–100 mg acetylsalicylsyra.

Hos patienter som genomgått lyckat revaskulariseringsingrepp i nedre extremitet (kirurgiskt eller endovaskulärt ingrepp inklusive hybridingrepp) på grund av symptomatisk perifer kärlsjukdom ska behandling inte påbörjas förrän hemostas har uppnåtts (se avsnitt 5.1).

Behandlingslängden ska fastställas för varje enskild patient baserat på regelbundna utvärderingar med hänsyn tagen till risken för trombotiska händelser kontra blödningsrisk.

- AKS, kranskärlssjukdom/perifer kärlsjukdom

Samtidig administrering med trombocytaggregationshämmande behandling

Hos patienter med en akut trombotisk händelse eller genomgången kärlprocedur och behov av dubbel trombocytaggregationshämmande behandling, ska fortsatt behandling med Rivaroxaban Accord 2,5 mg två gånger dagligen utvärderas beroende på typen av händelse eller procedur och trombocytaggregationshämmande behandling.

Säkerhet och effekt för rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen i kombination med dubbel trombocytaggregationshämmande behandling har studerats hos patienter

- med nyligen genomgången AKS i kombination med acetylsalicylsyra plus klopido­grel/tiklopidin (se avsnitt 4.1) och
- efter nyligen genomgången revaskulariseringsingrepp i nedre extremitet på grund av symptomatisk perifer kärlsjukdom i kombination med acetylsalicylsyra och, om relevant, korttidsanvändning av klopido­grel (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Glömd dos

Om en dos glöms ska patienten fortsätta med den rekommenderade dosen vid nästa planerade tidpunkt. Dosen ska inte fördubblas för att kompensera för en glömd dos.

Byte från vitamin K-antagonister (VKA) till rivaroxaban

Då patienter byter från VKA till rivaroxaban, kan INR-värdet (internationellt normaliserat ratio) vara falskt förhöjt efter intag av rivaroxaban. INR är inte en valid metod för att bestämma den antikoagulatoriska effekten av rivaroxaban och ska därför inte användas (se avsnitt 4.5).

Byte från rivaroxaban till vitamin K-antagonister (VKA)

Det finns en risk för otillräcklig antikoagulation vid byte från rivaroxaban till VKA. Kontinuerlig adekvat antikoagulation måste säkerställas vid varje byte till ett alternativt antikoagulantium. Det bör noteras att rivaroxaban kan bidra till ett förhöjt INR-värde.

Hos patienter som byter från rivaroxaban till VKA ska VKA ges samtidigt tills INR är $\geq 2,0$.

Under de två första dagarna av övergångsperioden ska vanlig startdosering av VKA ges, följd av VKA-dosering baserat på INR-bestämning. Så länge patienten står på både rivaroxaban och VKA bör INR inte testas tidigare än 24 timmar efter den föregående dosen, men före nästa dos av rivaroxaban. När behandling med Rivaroxaban Accord har avslutats kan INR bestämmas med tillförlitlighet minst 24 timmar efter den sista dosen (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Byte från parenterala antikoagulantia till rivaroxaban

För patienter som står på parenterala antikoagulantia, upphör med parenterala antikoagulantia och börja med rivaroxaban 0-2 timmar före nästa planerade dos av det parenterala läkemedlet (t.ex. lågmolekylärt heparin), eller samtidigt som en kontinuerlig administrering av parenteralt läkemedel sätts ut (t.ex. intravenöst ofraktionerat heparin).

Byte från rivaroxaban till parenterala antikoagulantia

Den första dosen av parenteralt antikoagulantium ges vid den tidpunkt då nästa dos rivaroxaban skulle ha tagits.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Begränsade kliniska data från patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15 - 29 ml/min) tyder på att plasmakoncentrationen av rivaroxaban är signifikant förhöjd. Rivaroxaban Accord ska således användas med försiktighet hos dessa patienter. Användning hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt (kreatininclearance 50 - 80 ml/min) eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30 - 49 ml/min) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Rivaroxaban Accord är kontraindicerat hos patienter med leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk, inkluderande cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Äldre

Ingen dosjustering (se avsnitt 4.4 och 5.2)

Risken för blödning ökar med stigande ålder (se avsnitt 4.4).

Kroppsvikt

Ingen dosjustering (se avsnitt 4.4 och 5.2)

Kön

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2)

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för rivaroxaban för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Rivaroxaban Accord rekommenderas därför inte till barn under 18 års ålder.

Administreringssätt

Rivaroxaban Accord används för oralt bruk.

Tabletterna kan tas med eller utan mat (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Krossning av tabletter

För patienter som inte kan svälja hela tabletter kan Rivaroxaban Accord-tabletten krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis före användning och administreras oralt.

Den krossade tabletten kan också ges via magsond (se avsnitt 5.2 och 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiv, kliniskt signifikant blödning.

Organskada eller tillstånd, som anses utgöra en ökad risk för större blödning. Detta kan omfatta pågående eller nyliga ulcerationer i magtarmkanalen, förekomst av maligna tumörer med hög blödningsrisk, nyliga hjärn- eller ryggradsskador, nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi, nyligen genomgången intrakraniell blödning, kända eller misstänkta esofagusvaricer, arteriovenösa missbildningar, vaskulära aneurysm eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar.

Samtidig behandling med andra antikoagulantia, t.ex. ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (enoxaparin, dalteparin etc), heparinderivat (fondaparinux etc), orala antikoagulantia (warfarin, dabigatranetexilat, apixaban etc), förutom vid byte av antikoagulationsbehandling under speciella omständigheter (se avsnitt 4.2) eller när UFH ges i doser som krävs för att hålla en central ven- eller artärkateter öppen (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling av AKS i kombination med trombocyttaggregationshämmande behandling hos patienter med tidigare stroke eller en transitorisk ischemisk attack (TIA) (se avsnitt 4.4).

Samtidig behandling av kranskärslssjukdom/perifer kärlsjukdom med acetylsalicylsyra hos patienter med tidigare hemorragisk eller lakunär stroke, eller någon form av stroke inom en månad (se avsnitt 4.4).

Leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk inklusive cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 5.2).

Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Hos patienter med AKS har effekt och säkerhet för rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen undersökts i kombination med de trombocyttaggregationshämmande substanserna acetylsalicylsyra enbart eller acetylsalicylsyra plus klopido­grel/tiklopidin.

Hos patienter med kranskärslssjukdom/perifer kärlsjukdom med hög risk för ischemiska händelser har effekt och säkerhet för rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen undersökts i kombination med acetylsalicylsyra.

Hos patienter som nyligen genomgått revaskulariseringsingrepp i nedre extremitet på grund av symptomatisk perifer kärlsjukdom har effekt och säkerhet för rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen undersökts i kombination med den trombocyttaggregationshämmande substansen acetylsalicylsyra ensamt eller acetylsalicylsyra plus korttidsanvändning av klopido­grel. Vid behov ska dubbel trombocyttaggregationshämmande behandling med klopido­grel vara kortvarig; långtidsanvändning av dubbel trombocyttaggregationshämmande behandling ska undvikas (se avsnitt 5.1).

Behandling i kombination med andra trombocyttaggregationshämmande substanser, t.ex. prasugrel eller tikagrelor, har inte undersökts och rekommenderas inte.

Klinisk uppföljning i enlighet med praxis för antikoagulantibehandling rekommenderas under hela behandlingsperioden.

Blödningsrisk

Liksom för andra antikoagulantia bör patienter som tar Rivaroxaban Accord observeras noggrant med avseende på tecken på blödning. Vid tillstånd med ökad blödningsrisk bör Rivaroxaban Accord användas med försiktighet. Administrering av Rivaroxaban Accord bör avbrytas om svår blödning uppstår (se avsnitt 4.9).

I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (d.v.s. epistaxis, gingival-, gastrointestinal- och urogenitalblödningar, inklusive onormal vaginal blödning eller kraftigare menstruationsblödning) och anemi mer frekvent under långtidsbehandling med rivaroxaban i kombination med enkel eller dubbel trombocyttaggregationshämmande behandling. Som tillägg till adekvat klinisk uppföljning kan sålunda laboratorietestning av hemoglobin/hematokrit vara av värde för att upptäcka ockult blödning och kvantifiera den kliniska relevansen av overt blödning, då detta bedöms vara lämpligt.

Hos flera undergrupper av patienter, som anges nedan, föreligger en ökad blödningsrisk. Således ska användning av rivaroxaban i kombination med dubbel trombocyttaggregationshämmande behandling hos patienter med känd ökad risk för blödning vägas mot nyttan av att förebygga aterotrombotiska händelser. Dessutom ska dessa patienter övervakas noga för tecken och symtom på blödningskomplikationer och anemi efter att behandlingen inletts (se avsnitt 4.8). En oförklarlig sänkning av hemoglobinvärdet eller blodtrycket bör föranleda sökning efter ett blödningsställe.

Även om behandling med rivaroxaban inte kräver rutinmässig kontroll av exponeringen, kan bestämning av rivaroxaban-nivåer med ett kalibrerat kvantitativt test för faktor Xa vara användbart i exceptionella situationer då kännedom om exponeringen för rivaroxaban kan vara till hjälp för att fatta kliniska beslut, t.ex. vid överdosering och akut kirurgi (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) kan plasmanivåerna av rivaroxaban öka signifikant (i genomsnitt 1,6-faldigt) vilket kan leda till en ökad blödningsrisk. Rivaroxaban Accord ska användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15 - 29 ml/min. Användning av Rivaroxaban Accord hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte (se avsnitt 4.2 och 5.2). För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–49 ml/min) som samtidigt får andra läkemedel som ökar plasmakoncentrationerna av rivaroxaban ska rivaroxaban användas med försiktighet (se avsnitt 4.5).

Interaktion med andra läkemedel

Användning av Rivaroxaban Accord hos patienter som erhåller samtidig systemisk behandling med azol-antimykotika (såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol och posakonazol) eller HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir) rekommenderas inte. Dessa aktiva substanser är kraftiga hämmare av såväl CYP3A4 som P-gp, och kan därför öka plasmakoncentrationen av rivaroxaban i kliniskt relevant grad (i genomsnitt 2,6-faldig ökning) vilket kan medföra en ökad risk för blödning (se avsnitt 4.5).

Försiktighet bör iakttas hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som påverkar hemostasen, till exempel icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), acetylsalicylsyra eller trombocyttaggregationshämmare eller selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI). För patienter i riskzonen för ulcerös gastrointestinal sjukdom kan en lämplig profylaktisk behandling övervägas (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Patienter som behandlas med rivaroxaban och trombocyttaggregationshämmande substanser bör endast få samtidig behandling med NSAID om nyttan överväger blödningsrisken.

Andra riskfaktorer för blödning

Liksom andra antikoagulantia rekommenderas rivaroxaban inte till patienter som har en ökad blödningsrisk, exempelvis:

- medfödda eller förvärvade blödningsrubbningsar
- okontrollerad svår arteriell hypertoni
- andra gastrointestinala sjukdomar utan aktiv ulceration som kan leda till blödningskomplikationer (t.ex. inflammatorisk tarmsjukdom, esofagit, gastrit och gastroesofageal refluxsjukdom)
- vaskulär retinopati
- bronkiektasi eller anamnes på pulmonell blödning.

Rivaroxaban Accord bör användas med försiktighet hos patienter med AKS och patienter med kranskärslssjukdom/perifer kärlsjukdom:

- som är ≥ 75 år och samtidigt tar enbart acetylsalicylsyra eller acetylsalicylsyra och klopido-rel eller tiklopidin. Nyttan och risken med behandlingen ska regelbundet utvärderas för varje enskild individ.
- som har låg kroppsvikt (< 60 kg) och samtidigt tar enbart acetylsalicylsyra eller acetylsalicylsyra och klopido-rel eller tiklopidin.
- Patienter med kranskärslssjukdom som har svår symtomatisk hjärtsvikt. Studiedata tyder på att dessa patienter kan ha mindre nytta av behandling med rivaroxaban (se avsnitt 5.1).

Patienter med cancer

Patienter med malign sjukdom kan samtidigt löpa högre risk för blödning och trombos. Den individuella fördelen med antitrombotisk behandling ska vägas mot risken för blödning hos patienter med aktiv cancer beroende på tumörlokalisering, antineoplastisk behandling och sjukdomsstadium. Tumörer lokaliserade i magtarmkanalen eller urogenitalområdet har associerats med en ökad risk för blödning under behandling med rivaroxaban.

Användning av rivaroxaban är kontraindicerad hos patienter med maligna tumörer med hög blödningsrisk (se avsnitt 4.3).

Patienter med hjärklaffsprotos

Rivaroxaban bör inte användas för att förebygga tromboemboliska händelser hos patienter som nyligen genomgått kateterburen aortaklaffimplantation (TAVI). Säkerhet och effekt hos rivaroxaban har inte studerats hos patienter med hjärklaffsprotos. Det finns därför inga data som stödjer att rivaroxaban ger tillräcklig antikoagulation hos denna patientgrupp. Användning av Rivaroxaban Accord rekommenderas inte hos dessa patienter.

Patienter med stroke och/eller TIA

Patienter med AKS

Rivaroxaban 2,5 mg är kontraindicerat för behandling av AKS hos patienter med en tidigare stroke eller TIA (se avsnitt 4.3). Ett fåtal patienter med AKS med en tidigare stroke eller TIA har studerats men de begränsade effektdata som är tillgängliga indikerar att dessa patienter inte har någon nytta av behandlingen.

Patienter med kranskärlssjukdom/perifer kärlsjukdom

Patienter med kranskärlssjukdom/perifer kärlsjukdom som tidigare haft en hemorragisk eller lakunär stroke, eller en ischemisk, icke lakunär stroke under den senaste månaden, har inte studerats (se avsnitt 4.3).

Patienter efter nyligen genomgången revaskulariseringsingrepp i nedre extremitet på grund av symptomatisk perifer kärlsjukdom med en tidigare stroke eller TIA har inte studerats. Behandling med rivaroxaban 2,5 mg ska undvikas till patienter som får dubbel trombocyttaggregationshämmande behandling.

Patienter med antifosfolipidsyndrom

Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK) inräknat rivaroxaban rekommenderas inte till patienter med befintlig eller tidigare trombos som har fått diagnosen antifosfolipidsyndrom. Särskilt hos patienter som är trippelpositiva (för lupus antikoagulans, antikardiolipin-antikroppar och anti-beta 2-glykoprotein I-antikroppar) kan behandling med DOAK vara förknippad med ökad förekomst av nya trombotiska händelser jämfört med behandling med vitamin K-antagonister.

Spinal/epiduralanestesi eller punktion

När neuroaxial anestesi (spinal/epiduralanestesi) eller spinal/epiduralpunktion används löper patienter som behandlas med antikoagulantia för förebyggande av tromboemboliska komplikationer en ökad risk att utveckla ett epidural- eller spinalhematom som kan resultera i långvarig eller permanent förlamning. Risken för dessa händelser kan öka genom postoperativ användning av kvarliggande epiduralkatetrar eller samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostasen. Risken kan också öka till följd av traumatisk eller upprepade epidural- eller spinalpunktioner. Patienten bör frekvent kontrolleras avseende tecken och symtom på neurologisk försämring (t.ex. domningar eller svaghet i benen, tarm- eller blåsdysfunktion). Om neurologisk försämring noteras är det nödvändigt med snabb diagnos och behandling. Innan en neuroaxial intervention påbörjas ska läkaren överväga fördelen kontra risken hos de patienter som har en pågående behandling med antikoagulantia liksom hos de patienter som kommer att ges antikoagulantia som trombosprofylax. Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av rivaroxaban 2,5 mg och trombocyttaggregationshämmande substanser i dessa situationer. Trombocyttaggregationshämmare ska sättas ut i enlighet med tillverkarens forskrivningsinformation.

För att minska potentiella risker för blödning i samband med användning av rivaroxaban under neuroaxial spinal/epiduralanestesi eller punktion, bör den farmakokinetiska profilen för rivaroxaban beaktas. Placering eller borttagning av en epiduralkateter eller lumbalpunktion lämpar sig bäst när den antikoagulerande effekten av rivaroxaban är beräknad som låg (se avsnitt 5.2). Den exakta tidpunkten för att nå tillräckligt låg antikoagulerande effekt för enskild patient är inte känd.

Doseringsrekommendationer före och efter invasiva procedurer och kirurgiska ingrepp

Om en invasiv procedur eller ett kirurgiskt ingrepp blir nödvändigt ska Rivaroxaban Accord 2,5 mg sättas ut minst 12 timmar innan ingreppet, om så är möjligt och baserat på läkarens kliniska bedömning. Om en patient ska genomgå elektiv kirurgi och om en trombocyttaggregationshämmande effekt inte är önskvärd, ska behandling med trombocyttaggregationshämmare sättas ut enligt tillverkarens forskrivningsinformation.

Om ingreppet inte kan senareläggas bör den ökade risken för blödning vägas mot behovet av att genomföra ett akut ingrepp.

Rivaroxaban Accord bör sättas in så snart som möjligt efter en invasiv procedur eller ett kirurgiskt ingrepp under förutsättning att den kliniska situationen så tillåter och adekvat hemostas har uppnåtts enligt beslut av behandlande läkare (se avsnitt 5.2).

Äldre

Blödningsrisken kan öka med stigande ålder (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys och DRESS-syndrom, har rapporterats i samband med användning av rivaroxaban efter godkännandet för försäljning (se avsnitt 4.8). Störst risk för patienterna att utveckla dessa reaktioner tycks vara i ett tidigt skede av behandlingen. I de flesta fallen har reaktionerna inträffat under de första behandlingsveckorna. Behandling med rivaroxaban bör avbrytas om allvarliga hudutslag uppträder (t.ex. kraftiga utslag som sprider sig, med eller utan blåsbildning), eller vid något annat tecken på överkänslighet i samband med mukosala lesioner.

Information om hjälpämnen

Rivaroxaban Accord innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd ska inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

CYP3A4 och P-gp-hämmare

Samtidig administrering av rivaroxaban och ketokonazol (400 mg en gång dagligen) eller ritonavir (600 mg två gånger dagligen) ledde till en 2,6-faldig/2,5-faldig genomsnittlig ökning av AUC för rivaroxaban och en 1,7-faldig/1,6-faldig genomsnittlig ökning av C_{max} för rivaroxaban med signifikanta öknings effekter, vilket kan leda till en ökad risk för blödning. Användning av rivaroxaban rekommenderas därför inte hos patienter som erhåller samtidig systemisk behandling med azol-antimykotika såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol och posakonazol eller HIV-proteashämmare. Dessa aktiva substanser är kraftiga hämmare av såväl CYP3A4 som P-gp (se avsnitt 4.4).

Aktiva substanser som kraftigt hämmar endast en av elimineringsvägarna för rivaroxaban, antingen CYP3A4 eller P-gp, förväntas kunna öka plasmakoncentrationen av rivaroxaban i mindre utsträckning. Exempelvis gav klaritromycin (500 mg två gånger dagligen), ansedd som en kraftig hämmare av CYP3A4 och måttlig hämmare av P-gp, en 1,5-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,4-faldig ökning av C_{max} . Interaktionen med klaritromycin är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

Erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen), som måttligt hämmar CYP3A4 och P-gp, ledde till en 1,3-faldig ökning av genomsnittligt AUC och C_{max} för rivaroxaban. Interaktionen med erytromycin är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant.

Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen) till en 1,8-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6 -faldig ökning av C_{max} vid

jämförelse med patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin till en 2,0-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6 -faldig ökning av C_{max} jämfört med patienter med normal njurfunktion. Effekten av erytromycin är additiv till nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Flukonazol (400 mg en gång dagligen), som anses vara en måttlig hämmare av CYP3A4, gav en 1,4-faldig ökning av genomsnittligt AUC och en 1,3-faldig ökning av C_{max} för rivaroxaban. Interaktionen med flukonazol är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

Baserat på de begränsade kliniska data som finns tillgängliga för dronedaron bör samtidig administrering med rivaroxaban undvikas.

Antikoagulantia

Efter kombinerad administrering av enoxaparin (40 mg enkeldos) och rivaroxaban (10 mg enkeldos) observerades en tilläggs effekt på anti-faktor Xa-aktiviteten utan några ytterligare effekter på koagulationstester (PT, aPTT). Enoxaparin påverkade inte farmakokinetiken för rivaroxaban. På grund av den ökade blödningsrisken ska försiktighet iakttas om patienter samtidigt behandlas med andra antikoagulantia (se avsnitt 4.3 och 4.4).

NSAID/trombocyttaggregationshämmare

Ingen kliniskt relevant förlängning av blödningstiden iakttogs efter samtidig administrering av rivaroxaban (15 mg) och 500 mg naproxen. Trots detta kan det finnas personer med ett mera uttalat farmakodynamiskt svar.

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner iakttogs när rivaroxaban administrerades samtidigt med 500 mg acetylsalicylsyra.

Klopidogrel (300 mg bolusdos följt av 75 mg underhållsdos) visade inte någon farmakokinetisk interaktion med rivaroxaban (15 mg) men en relevant ökning av blödningstiden observerades hos en subpopulation av patienterna, utan att samtidigt påverka trombocyttaggregationen, eller nivåerna av P-selektin- eller GPIIb-/IIIa-receptorer.

Försiktighet ska iakttas hos patienter som samtidigt behandlas med NSAID (inklusive acetylsalicylsyra) och trombocyttaggregationshämmare eftersom dessa läkemedel vanligtvis ökar blödningsrisken (se avsnitt 4.4).

SSRI/SNRI

Liksom med andra antikoagulantia kan en ökad blödningsrisk föreligga vid samtidig användning av SSRI och SNRI på grund av deras rapporterade effekt på trombocyter. Vid samtidig användning i det kliniska programmet för rivaroxaban observerades numeriskt högre incidenser av större allvarlig samt icke-allvarlig kliniskt relevant blödning i alla behandlingsgrupper.

Warfarin

Vid byte av mediciner av patienter från vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0 – 3,0) till rivaroxaban (20 mg) eller från rivaroxaban (20 mg) till warfarin (INR 2,0 – 3,0) ökade protrombintiden/INR (Neoplastin) mer än additivt (INR-värden upp till 12 kan ses hos enskilda individer), medan effekten på aPTT, hämning av faktor Xa-aktivitet och endogen trombinpotential var additiva.

Om det är önskvärt att bestämma de farmakodynamiska effekterna av rivaroxaban under pågående byte av mediciner kan anti-faktor Xa-aktivitet, PiCT och Heptest användas eftersom dessa tester inte påverkas av warfarin. På den fjärde dagen efter den sista warfarindosen visade alla tester (inklusive PT, aPTT, hämning av faktor Xa-aktivitet och ETP) enbart effekten av rivaroxaban.

Om det är önskvärt att bestämma de farmakodynamiska effekterna av warfarin under pågående byte av mediciner kan bestämning av INR göras vid dalnivå (C_{trough}) av rivaroxaban (24 timmar efter föregående intag av rivaroxaban), eftersom detta test vid denna tidpunkt påverkas minimalt av rivaroxaban.

Ingen farmakokinetisk interaktion mellan warfarin och rivaroxaban har observerats.

CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering av rivaroxaban och den kraftiga CYP3A4-induceraren rifampicin ledde till en genomsnittlig minskning av AUC på cirka 50% för rivaroxaban och parallellt en minskning av den farmakodynamiska effekten. Samtidig användning av rivaroxaban och andra kraftiga CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesört [*Hypericum perforatum*]) kan också leda till reducerade plasmakoncentrationer av rivaroxaban. Därför ska samtidig administrering av kraftiga CYP3A4-inducerare undvikas om inte patienten kontrolleras noggrant för tecken och symtom på trombos.

Andra samtidigt pågående behandlingar

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner iaktogs när rivaroxaban administrerades samtidigt med midazolam (substrat av CYP3A4), digoxin (substrat av P-gp), atorvastatin (substrat av CYP3A4 och P-gp) eller omeprazol (protonpumpshämmare). Rivaroxaban vare sig hämmar eller inducerar några viktiga CYP-isoformer såsom CYP3A4. Ingen kliniskt relevant interaktion med föda iaktogs (se avsnitt 4.2).

Laboratorieparametrar

Koagulationsparametrar (t.ex. PT, aPTT, HepTest) påverkas som förväntat av rivaroxabans verkningsmekanism (se avsnitt 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerhet och effekt av rivaroxaban hos gravida kvinnor har inte fastställts. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). På grund av den potentiella reproduktionstoxiciteten, risken för blödning och evidens för att rivaroxaban passerar placenta, är rivaroxaban kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Kvinnor i fertil ålder ska undvika att bli gravida under pågående behandling med rivaroxaban.

Amning

Säkerhet och effekt av rivaroxaban hos ammande kvinnor har inte fastställts. Uppgifter från djur indikerar att rivaroxaban utsöndras i modersmjölk, rivaroxaban är därför kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Beslut måste fattas om att antingen avsluta amningen eller sätta ut/avstå från behandling.

Fertilitet

Inga specifika studier med rivaroxaban har genomförts på människa för att utvärdera effekter på fertilitet. I en studie på manlig och kvinnlig fertilitet hos rätta sågs inga effekter (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rivaroxaban har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar såsom synkope (frekvens: mindre vanlig) och yrsel (frekvens: vanlig) har rapporterats (se avsnitt 4.8). Patienter som upplever dessa biverkningar ska inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för rivaroxaban har utvärderats i tretton pivotala fas III-studier (se tabell 1).

Totalt 69 608 vuxna patienter i nitton fas III-studier och 488 pediatrika patienter i två fas II-studier och två fas III-studier exponerades för rivaroxaban.

Tabell 1: Antal patienter, total dygnsdos och maximal behandlingstid i vuxna och pediatrika fas III-studier

Indikation	Antal patienter*	Total dygnsdos	Maximal behandlingstid
Förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6 097	10 mg	39 dagar
Förebyggande av VTE hos medicinskt sjuka patienter	3 997	10 mg	39 dagar
Behandling av djup ventrombos (DVT), lungemboli (LE) och förebyggande av återkommande händelser	6 790	Dag 1-21: 30 mg Dag 22 och framåt: 20 mg Efter minst 6 månader: 10 mg eller 20 mg	21 månader
Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda och barn under 18 år efter initiering av standard-antikoagulationsbehandling	329	Kroppsviktsjusterad dos för att uppnå en exponering likartad den som observeras hos vuxna behandlade för DVT med 20 mg rivaroxaban en gång dagligen	12 månader
Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer	7 750	20 mg	41 månader
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter efter AKS	10 225	5 mg respektive 10 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller acetylsalicylsyra och klopido­grel eller tiklopidin	31 månader
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter med kranskär­lssjukdom/perifer kärlsjukdom	18 244	5 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller enbart 10 mg	47 månader
	3 256**	5 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra	42 månader

*Patienter som fått minst en dos rivaroxaban

**Från VOYAGER PAD-studien

De vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter som fick rivaroxaban var blödning (tabell 2) (se också avsnitt 4.4 och "Beskrivning av utvalda biverkningar" nedan). De vanligast rapporterade blödningarna var näsblödning (4,5 %) och blödning i mag-tarmkanalen (3,8 %).

Tabell 2: Blödning* och anemi hos patienter exponerade för rivaroxaban i de avslutade vuxna och pediatrika fas III-studierna

Indikation	Blödning av alla slag	Anemi
Förebyggande av VTE hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6,8 % av patienter	5,9 % av patienter
Förebyggande av VTE hos medicinskt sjuka patienter	12,6 % av patienter	2,1 % av patienter
Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser	23 % av patienter	1,6 % av patienter
Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda och barn under 18 år efter initiering av standard-antikoagulationsbehandling	39,5 % av patienter	4,6 % av patienter
Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer	28 per 100 patientår	2,5 per 100 patientår
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter efter AKS	22 per 100 patientår	1,4 per 100 patientår
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter med kranskärslssjukdom/perifer kärlsjukdom	6,7 per 100 patientår	0,15 per 100 patientår **
	8,38 per 100 patientår [#]	0,74 per 100 patientår*** [#]

* Alla blödningshändelser samlas in, rapporteras och bedöms i alla rivaroxabanstudier.

** I COMPASS-studien är anemiincidensen låg på grund av att en selektiv metod att samla in biverkningar användes

*** En selektiv metod att samla in biverkningar användes

Från VOYAGER PAD-studien

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Frekvenserna av biverkningar rapporterade med rivaroxaban hos vuxna och pediatrika patienter sammanfattas i Tabell 3 nedan enligt klassificering av organsystem (i MedDRA) och frekvens.

Frekvenser definieras som:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga $\geq 1/100$ till $<1/10$

Mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$ till $<1/100$

Sällsynta $\geq 1/10\ 000$ till $<1/1\ 000$

Mycket sällsynta ($<1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 3: Alla biverkningar som rapporterats hos vuxna i samband med behandling i fas III-studier eller efter godkännandet för försäljning* samt hos barn i två fas II-studier och två fas III-studier

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				
Anemi (inkl. respektive laboratorieparameter)	Trombocytos (inkl. förhöjt trombocytvärde) ^A , trombocytopeni			
Immunsystemet				
	Allergisk reaktion, allergisk dermatit, angioödem och allergiskt ödem		Anafylaktiska reaktioner inkl. anafylaktisk chock	
Centrala och perifera nervsystemet				
Yrsel, huvudvärk	Cerebral och intrakraniell blödning, synkope			
Ögon				
Blödning från ögat (inkl. konjunktivalblödning)				
Hjärtat				
	Takykardi			
Blodkärll				
Hypotoni, hematom				
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				
Epistaxis, hemoptys			Eosinofil pneumoni	
Magtarmkanalen				
Gingivalblödning, blödning i magtarmkanalen (inkl. rektalblödning), gastrointestinal- och buksmärta, dyspepsi, illamående, konstipation ^A , diarré, kräkning ^A	Muntorrhet			
Lever och gallvägar				
Förhöjning av transaminaser	Nedsatt leverfunktion, förhöjt bilirubin, förhöjt alkaliskt fosfatas i blod ^A , förhöjt GGT ^A	Gulsot, förhöjning av konjugerat bilirubin (med eller utan samtidig ALAT-förhöjning), gallstas, hepatit (inkl. hepatocellulär skada)		

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad				
Klåda (inkl. sällsynta fall av generaliserad klåda), hudutslag, ekkymos, kutan och subkutan blödning	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, DRESS- syndrom	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				
Smärta i extremitet ^A	Hemartros	Muskelblödning		Kompartment-syndrom sekundärt till blödning
Njurar och urinvägar				
Urogenitala blödningar (inkl. hematuri och menorragi ^B), försämrad njurfunktion (inkl. förhöjning av blodkreatinin, förhöjning av blodurea)				Njursvikt/akut njursvikt sekundärt till blödning tillräcklig för att orsaka hypoperfusion, antikoagulantirelat erad nefropati
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				
Feber ^A , perifert ödem, minskad allmän kraft och energi (inkl. trötthet, asteni)	Sjukdomskänsla (inkl. malaise)	Lokalt ödem ^A		
Undersökningar				
	Förhöjt LDH ^A , förhöjt lipas ^A , förhöjt amylas ^A			
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer				
Blödning efter ingrepp (inkl. postoperativ anemi och sårblödning), kontusion, sårsekret ^A		Vaskulärt pseudoaneurysm ^C		

A: observerad vid förebyggande av VTE hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik

B: observerad vid behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser som mycket vanlig hos kvinnor <55 år

C: observerad som mindre vanlig vid förebyggande av aterotrombotiska händelser efter akut koronarsyndrom (efter perkutan koronarintervention)

* En i förväg specificerad selektiv metod att samla in biverkningar användes i valda fas III-studier. Incidensen av biverkningar ökade inte och inga nya biverkningar identifierades vid analys av dessa studier.

Beskrivning av utvalda biverkningar

På grund av den farmakologiska verkningsmekanismen kan användningen av rivaroxaban medföra en ökad risk för ockult eller overt blödning från vilken vävnad eller vilket organ som helst, vilket kan resultera i posthemorragisk anemi. Tecken, symtom och svårighetsgrad (inkluderande dödlig utgång) varierar beroende på både lokalisering och graden eller omfattningen av blödningen och/eller anemin (se avsnitt 4.9 ”Åtgärder vid blödning”). I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (d.v.s. epistaxis, gingival-, gastrointestinal- och urogenitalblödningar, inklusive onormal vaginal blödning eller kraftigare menstruationsblödning) och anemi mer frekvent under långtidsbehandling med rivaroxaban jämfört med VKA-behandling. I tillägg till adekvat klinisk uppföljning kan sålunda

laboratorietestning av hemoglobin/hematokrit vara av värde för att upptäcka ockult blödning och kvantifiera den kliniska relevansen av overt blödning, om detta bedöms vara lämpligt. Risken för blödningar kan vara förhöjd hos vissa patientgrupper, t.ex. patienter med okontrollerad, allvarlig arteriell hypertoni och/eller med samtidig behandling som påverkar hemostasen (se avsnitt 4.4 ”Blödningsrisk”). Menstruationsblödningar kan intensifieras och/eller förlängas. Hemorragiska komplikationer kan yttra sig som svaghet, blekhet, yrsel, huvudvärk eller oförklarlig svullnad, dyspné och oförklarlig chock. I vissa fall, som konsekvens av anemi, har symtom på kardiell ischemi som bröstsmärta eller angina pectoris förekommit.

Kända sekundärkomplikationer till svår blödning, som kompartmentsyndrom och njursvikt på grund av hypoperfusion, eller antikoagulantirelaterad nefropati har rapporterats för rivaroxaban. Risken för en blödning ska därför övervägas vid utvärdering av tillståndet för alla antikoagulerade patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Sällsynta fall av överdosering upp till 1 960 mg har rapporterats. Vid överdosering ska patienten observeras noggrant med avseende på blödningskomplikationer eller andra biverkningar (se avsnittet ”Åtgärder vid blödning”). På grund av begränsad absorption förväntas en maximal effekt utan ytterligare ökning av den genomsnittliga exponeringen i plasma uppnås vid supratherapeutiska doser om 50 mg rivaroxaban eller mer.

Ett specifikt medel för reversering (andexanet alfa) som reverserar den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban finns tillgängligt (hänvisar till produktresumé för andexanet alfa).

Administrering av aktivt kol för att minska absorption kan övervägas vid fall av överdosering av rivaroxaban.

Åtgärder vid blödning

Om blödning inträffar hos en patient som får rivaroxaban bör nästa dos senareläggas eller behandlingen sättas ut efter behov. Rivaroxaban har en halveringstid på ca. 5-13 timmar (se avsnitt 5.2). Åtgärderna ska anpassas efter blödningens svårighetsgrad och lokalisering. Lämplig symtomatisk behandling kan ges efter behov, såsom mekanisk kompression (t.ex. för svår epistaxis), kirurgisk hemostas med procedurer för blödningskontroll, vätskeersättning och hemodynamiskt stöd, blodprodukter (packade röda blodkroppar eller färskfrusen plasma, beroende på den associerade anemin eller koagulopatin) eller trombocyter.

Om blödning inte kan kontrolleras med ovanstående åtgärder kan antingen tillförsel av ett specifikt medel för reversering av faktor Xa-hämmare (andexanet alfa), som motverkar den farmakologiska effekten av rivaroxaban, eller ett specifikt prokoagulat medel, såsom protrombinkomplexkoncentrat (PCC), aktiverat protrombinkomplexkoncentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa), övervägas. Det finns dock för närvarande mycket begränsad erfarenhet av användning av dessa läkemedel hos personer som erhåller rivaroxaban. Rekommendationen är också baserad på begränsade icke-kliniska data. På grundval av det kliniska förloppet får avgöras om upprepade doser av faktor VIIa bör ges. Beroende på lokal tillgänglighet, bör konsultation av koagulationsexpert övervägas vid större blödningar (se avsnitt 5.1).

Protaminsulfat och K-vitamin förväntas inte påverka antikoagulationsaktiviteten hos rivaroxaban. Det finns begränsad erfarenhet av tranexamsyra och ingen erfarenhet av aminokaprinsyra och aprotinin hos personer som erhåller rivaroxaban. Det finns varken någon vetenskaplig grund för fördelar eller någon erfarenhet av användning av systemisk hemostatika desmopressin hos personer som erhåller rivaroxaban. På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas rivaroxaban inte vara dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia, direkta faktor Xa-hämmare, ATC-kod: B01AF01

Verkningsmekanism

Rivaroxaban är en ytterst selektiv direkt faktor Xa-hämmare med oral biotillgänglighet. Hämning av faktor Xa avbryter den inre och yttre vägen för blodkoagulationskaskaden, vilket hämmar både bildning av trombin och bildandet av trombi. Rivaroxaban hämmar inte trombin (aktiverad faktor II) och ingen effekt på trombocyterna har påvisats.

Farmakodynamiska effekter

Dosberoende hämning av faktor Xa-aktivitet har iakttagits hos människa. Protrombintiden (PT) påverkas av rivaroxaban på ett dosberoende sätt och har nära samband med plasmakoncentrationer (r-värde lika med 0,98) om Neoplastin används för analysen. Andra reagens ger andra resultat. PT-avläsningen ska göras i sekunder eftersom INR endast är kalibrerat och validerat för kumariner och inte kan användas för någon annan antikoagulant.

I en klinisk farmakologistudie av farmakodynamiken för rivaroxaban på friska, vuxna försökspersoner (n=22), utvärderades effekten av en dos (50 IU/kg) av två olika typer av PCC, en PCC med tre faktorer (faktor II, IX och X) och en PCC med fyra faktorer (faktor II, VII, IX och X). PCC med tre faktorer minskade medelvärdet av Neoplastin PT-värdet med cirka 1,0 sekund inom 30 minuter, jämfört med en minskning på cirka 3,5 sekunder hos PCC med fyra faktorer. I jämförelse hade PCC med tre faktorer totalt en kraftigare och snabbare effekt på förändringarna i den endogena trombingenereringen än PCC med fyra faktorer (se avsnitt 4.9).

Den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT) och HepTest förlängs också dosberoende. De rekommenderas dock inte för bedömning av den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban. I klinisk praxis finns det inget behov av att monitorera koagulationsparametrar under behandling med rivaroxaban. Mätning kan dock ske med för rivaroxaban kalibrerade kvantitativa anti-faktor-Xa-tester om detta är kliniskt indicerat (se avsnitt 5.2).

Klinisk effekt och säkerhet

AKS

Det kliniska programmet för rivaroxaban utformades för att visa effekt av rivaroxaban för att förebygga kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke hos patienter med en nylig AKS (hjärtinfarkt med ST-höjning [STEMI], hjärtinfarkt utan ST-höjning [NSTEMI] eller instabil angina [UA]). I den pivotala dubbelblinda studien ATLAS ACS 2 TIMI 51 randomiserades 15 526 patienter i en 1:1:1-modell till en av tre behandlingsgrupper: rivaroxaban 2,5 mg oralt två gånger dagligen, 5 mg oralt två gånger dagligen eller placebo två gånger dagligen, administrerat i kombination med enbart acetylsalicylsyra eller med acetylsalicylsyra och en tienopyridin (klopidogrel eller tiklopidin). Patienter under 55 års ålder med AKS måste samtidigt ha antingen diabetes mellitus eller tidigare hjärtinfarkt. Mediantiden för behandling var 13 månader och den totala behandlingstiden var upp till nästan 3 år. 93,2 % av patienterna fick acetylsalicylsyra plus tienopyridin och 6,8 % fick enbart acetylsalicylsyra. Bland patienterna som fick dubbel trombocytaggregationshämmande behandling fick 98,8 % klopidogrel, 0,9 % tiklopidin och 0,3 % prasugrel. Patienterna fick den första dosen rivaroxaban efter minst 24 timmar och upp till 7 dagar (medel 4,7 dagar) efter inläggning på sjukhus, men så snart som möjligt efter stabilisering av AKS-händelsen, inklusive revaskulariseringsingrepp, och då antikoagulationsbehandling normalt skulle avslutas.

Både behandling med 2,5 mg två gånger dagligen respektive 5 mg två gånger dagligen var effektiva för att ytterligare minska förekomsten av kardiovaskulära händelser mot en bakgrund av vanlig trombocytaggregationshämmande behandling. Behandling med 2,5 mg två gånger dagligen minskade mortaliteten, och det finns bevis för att den lägre dosen medför lägre blödningsrisk. Därför rekommenderas behandling med rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen samtidigt med enbart acetylsalicylsyra eller med acetylsalicylsyra och klopidogrel eller tiklopidin för att förebygga aterosklerotiska händelser hos vuxna patienter efter AKS med förhöjda hjärtmarkörer.

I förhållande till placebo minskade rivaroxaban signifikant det primära sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke. Effekten drevs av en minskning av kardiovaskulär död och hjärtinfarkt, och observerades tidigt med konstant behandlingseffekt över hela behandlingsperioden (se tabell 4 och figur 1). Även det första sekundära effektmåttet (alla dödsorsaker, hjärtinfarkt eller stroke) minskade signifikant. En ytterligare retrospektiv analys visade en nominell signifikant minskning av incidensen för stenttrombos jämfört med placebo (se tabell 4). Incidensen för det primära säkerhetsmåttet (icke-CABG-relaterad större blödning enligt TIMI) var högre hos patienter behandlade med rivaroxaban än hos patienter som fick placebo (se tabell 6). Däremot, var incidensen likvärdig mellan rivaroxaban och placebo för komponenterna blödning med dödlig utgång, hypotension som kräver behandling med intravenösa inotropa medel och kirurgisk intervention p g a pågående blödning.

Tabell 5 visar effektresultaten hos patienter som genomgått perkutan koronarintervention (PCI). Säkerhetsresultaten i denna undergrupp av patienter som genomgått PCI var jämförbara med säkerhetsresultaten i studien som helhet.

Patienter med förhöjda hjärtmarkörer (troponin eller CK-MB) och utan tidigare stroke/TIA utgjorde ca. 80 % av studiepopulationen. Resultaten i denna patientpopulation var också i överensstämmelse med effekt- och säkerhetsresultaten i studien som helhet.

Tabell 4: Effekresultat från fas III-studien ATLAS ACS 2 TIMI 51

Studiepopulation	Patienter med nyligt akut koronarsyndrom ^{a)}	
	Rivaroxaban 2,5 mg, två gånger dagligen, N=5 114 n (%) Riskkvot (95 % KI) p-värde ^{b)}	Placebo N=5 113 n (%)
Kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke	313 (6,1 %) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Alla dödsorsaker, hjärtinfarkt eller stroke	320 (6,3 %) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Kardiovaskulär död	94 (1,8 %) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Alla dödsorsaker	103 (2,0 %) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002**	153 (3,0 %)
Hjärtinfarkt	205 (4,0 %) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Stroke	46 (0,9 %) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8 %)
Stenttrombos	61 (1,2 %) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**	87 (1,7 %)

a) analysgrupp för modifierad intent to treat (analysgrupp för total intent to treat för stenttrombos)

b) jämfört med placebo; Log-Rank p-värde

* statistiskt överlägset

** nominellt signifikant

Tabell 5: Effektergebnat från fas III-studien ATLAS ACS 2 TIMI 51 hos patienter som genomgått PCI

Studiepopulation	Patienter med nyligt akut koronarsyndrom som genomgått PCI ^{a)}	
Behandlingsdos	Rivaroxaban 2,5 mg, två gånger dagligen, N=3 114 n (%) Riskkvot (95 % KI) p-värde ^{b)}	Placebo N=3 096 n (%)
Kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke	153 (4,9 %) 0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572	165 (5,3 %)
Kardiovaskulär död	24 (0,8 %) 0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Alla dödsorsaker	31 (1,0 %) 0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)
Hjärtinfarkt	115 (3,7 %) 1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)
Stroke	27 (0,9 %) 1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360	21 (0,7 %)
Stenttrombos	47 (1,5 %) 0,66 (0,46; 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

a) analysgrupp för modifierad intent to treat (analysgrupp för total intent to treat för stenttrombos)

b) jämfört med placebo; Log-Rank p-värde

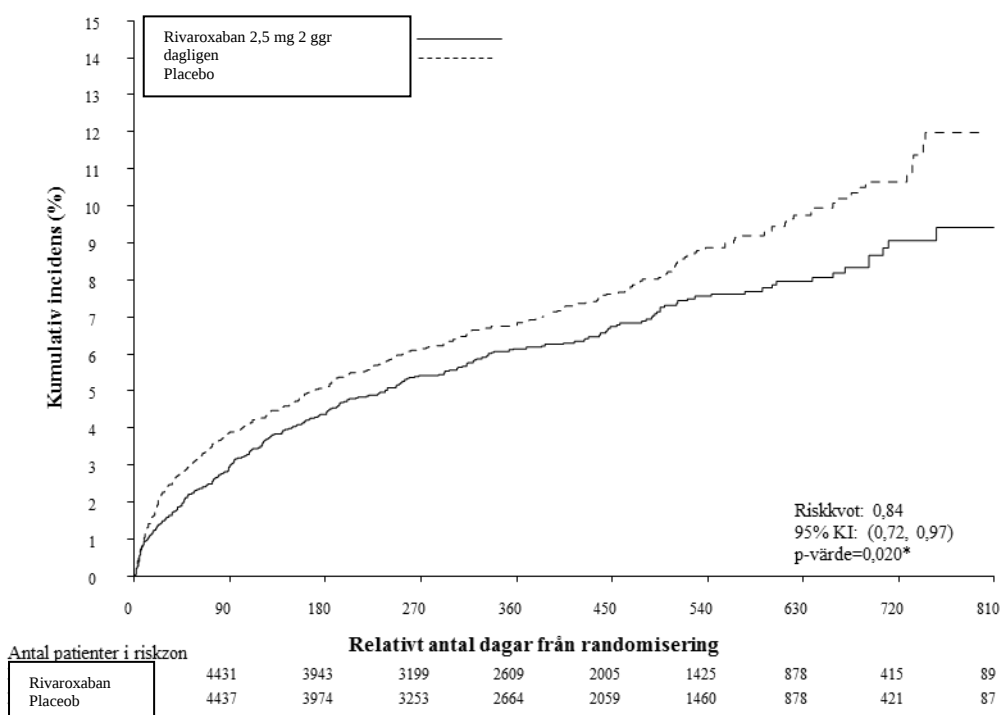
** nominellt signifikant

Tabell 6: Säkerhetsresultat från fas III-studien ATLAS ACS 2 TIMI 51

Studiepopulation	Patienter med nyligt akut koronarsyndrom ^{a)}	
Behandlingsdos	Rivaroxaban 2,5 mg, två gånger dagligen, N=5 115 n (%) Riskkvot (95 % KI) p-värde ^{b)}	Placebo N=5 125 n (%)
Icke-CABG-relaterad större blödning enligt TIMI	65 (1,3 %) 3,46 (2,08, 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4 %)
Blödning med dödlig utgång	6 (0,1 %) 0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450	9 (0,2 %)
Symtomatisk intrakraniell blödning	14 (0,3 %) 2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037	5 (0,1 %)
Hypotension som kräver behandling med intravenösa inotropa medel	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Kirurgiskt ingrepp p g a pågående blödning	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Transfusion av 4 eller fler enheter blod under en 48-timmarsperiod	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

a) säkerhetspopulation som fått behandling b) jämfört med placebo; Log-Rank p-värde
* statistiskt signifikant

Figur 1: Tid till första primära effektmått (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke)



Kranskärslsjukdom/perifer kärlsjukdom

Fas III-studien COMPASS (27 395 patienter, 78,0 % män, 22,0 % kvinnor) visade effekt och säkerhet vid användning av rivaroxaban för att förebygga det sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke hos patienter med kranskärslsjukdom eller symptomatisk perifer kärlsjukdom

med hög risk för ischemiska händelser. Patienterna följdes under 23 månader i median och som längst under 3,9 år.

Försökspersoner utan behov av fortsatt behandling med en protonpumpshämmare randomiserades till pantoprazol eller placebo. Alla patienter randomiserades därefter 1:1:1 till rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen/acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen, till rivaroxaban 5 mg två gånger dagligen eller till enbart acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen och deras matchande placebo.

Kranskärlspatienterna uppvisade flerkärslsjukdom och/eller tidigare hjärtinfarkt. För patienter <65 år krävdes ateroskleros i minst två kärlbäddar eller minst två ytterligare kardiovaskulära riskfaktorer.

Patienter med perifer kärlsjukdom hade tidigare genomgått interventioner som bypass-kirurgi eller perkutan transluminal angioplastik eller amputation av fot/extremitet på grund av arteriell kärlsjukdom eller cladiocatio intermittens med ankel-armindex <0,90 och/eller signifikant perifer artärstenos eller tidigare karotisrevaskularisering eller asymtomatisk karotisstenos $\geq 50\%$.

Exklusionskriterierna inkluderade behov av dubbel trombocyttaggregationshämning eller annan icke-ASA-trombocyttaggregationshämmande behandling eller oral koagulationshämmande behandling och patienter med hög blödningsrisk eller hjärtsvikt med ejektionsfraktion <30 % eller New York Heart Association klass III eller IV, eller en ischemisk, icke-lakunär stroke inom 1 månad eller anamnes på hemorragisk eller lakunär stroke.

Rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen kombinerat med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen var överlägset acetylsalicylsyra 100 mg avseende minskning av det primära sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke (se tabell 7 och figur 2).

En signifikant ökning av det primära säkerhetsmåttet (större blödningshändelser enligt modifierade ISTH-kriterier) förelåg hos patienter behandlade med rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen kombinerat med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen jämfört med patienter som fick acetylsalicylsyra 100 mg (se tabell 8).

För det primära effektmåttet var den observerade nyttan med rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen plus acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen HR 0,89 (95 % KI 0,7-1,1) hos patienter ≥ 75 år (incidens: 6,3 % vs 7,0 %) och HR=0,70 (95 % KI 0,6-0,8) hos patienter <75 år (3,6 % vs 5,0 %). För större blödningar enligt modifierade ISTH-kriterier var den observerade riskökningen HR 2,12 (95 % KI 1,5-3,0) hos patienter ≥ 75 år (5,2 % vs 2,5 %) och HR=1,53 (95 % KI 1,2-1,9) hos patienter <75 år (2,6 % vs 1,7 %).

Användning av 40 mg pantoprazol en gång dagligen i tillägg till antitrombotisk studiemedicinering i patienter utan kliniskt behov av en protonpumpshämmare visade ingen ökad förebyggande nytta för övre gastrointestinala händelser (d.v.s. övre gastrointestinal blödning, övre gastrointestinala ulcerationer eller övre gastrointestinal obstruktion eller perforering). Förekomsten av övre gastrointestinala händelser var 0,39/100 patientår för gruppen som fick pantoprazol 40 mg en gång dagligen och 0,44/100 patientår i gruppen som fick placebo en gång dagligen.

Tabell 7: Effektnesultat från fas III-studien COMPASS

Studiepopulation	Patienter med kranskärslssjukdom / perifer kärlsjukdom ^{a)}					
Behandlingsdos	Rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen kombinerat med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=9152	Acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=9126				
	Patienter med händelser	KM %	Patienter med händelser	KM %	HR (95% KI)	p-värde ^{b)}
Stroke, hjärtinfarkt eller kardiovaskulär död	379 (4,1 %)	5,20 %	496 (5,4 %)	7,17 %	0,76 (0,66;0,86)	p = 0,00004*
- Stroke	83 (0,9 %)	1,17 %	142 (1,6 %)	2,23 %	0,58 (0,44;0,76)	p = 0,00006
- Hjärtinfarkt	178 (1,9 %)	2,46 %	205 (2,2 %)	2,94 %	0,86 (0,70;1,05)	p = 0,14458
- Kardiovaskulär död	160 (1,7 %)	2,19 %	203 (2,2 %)	2,88 %	0,78 (0,64;0,96)	p = 0,02053
Alla dödsorsaker	313 (3,4 %)	4,50 %	378 (4,1 %)	5,57 %	0,82 (0,71;0,96)	
Akut extremitetsischemi	22 (0,2 %)	0,27 %	40 (0,4 %)	0,60 %	0,55 (0,35;0,92)	

a) analysgrupp för intent to treat, primära analyser

b) jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg; Log-Rank p-värde

* Minskningen av det primära effektmåttet var statistiskt överlägset.

KI: konfidensintervall; KM %: Kaplan-Meier-skattning av kumulativ incidensrisk beräknad efter 900 dagar

Tabell 8: Säkerhetsresultat från fas III-studien COMPASS

Studiepopulation	Patienter med kranskärslssjukdom / perifer kärlsjukdom ^{a)}		
Behandlingsdos	Rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen kombinerat med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen, N=9152 n (kum. risk %)	Acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=9126 n (kum.risk %)	Riskkvot (95 % KI) p-värde ^{b)}
Större blödning enligt modifierade ISTH-kriterier	288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	1,70 (1,40;2,05) p < 0,00001
- Dödlig blödningshändelse	15 (0,2 %)	10 (0,2 %)	1,49 (0,67;3,33) p = 0,32164
- Symtomatisk blödning i kritiska organ (ej dödlig)	63 (0,9 %)	49 (0,7 %)	1,28 (0,88;1,86) p = 0,19679
- Blödning i operationsområdet som kräver reoperation (ej dödlig, ej i kritiskt organ)	10 (0,1 %)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49;3,14) p = 0,65119

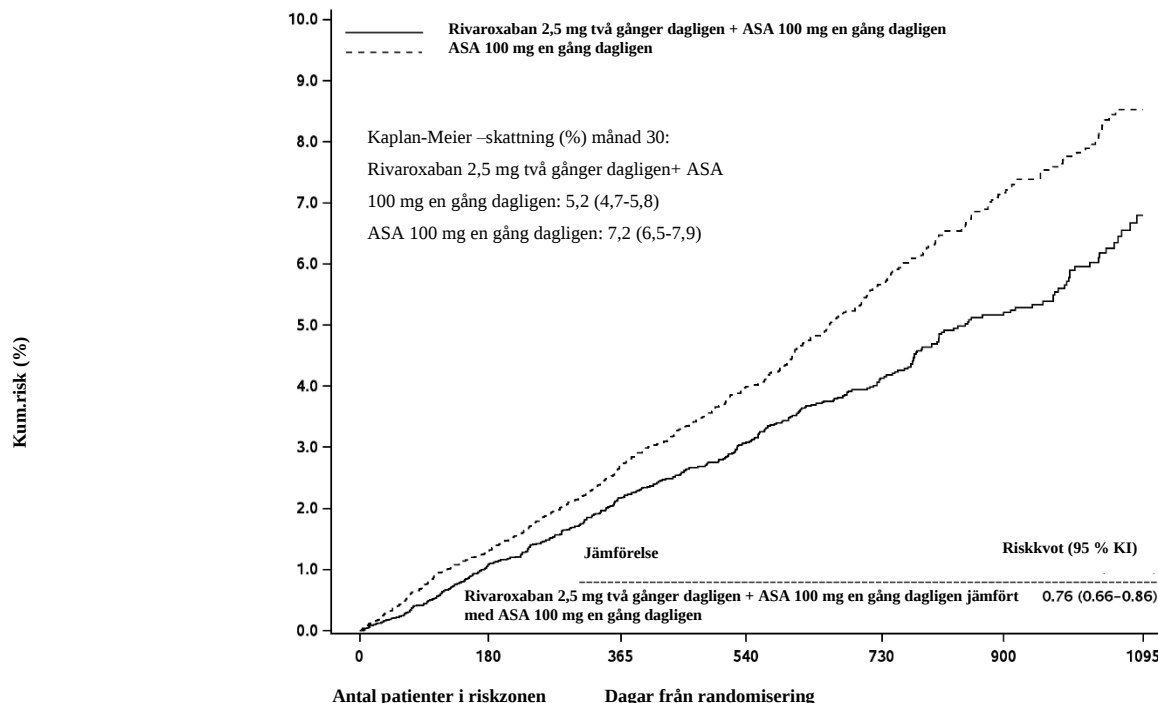
Studiepopulation	Patienter med kranskärslssjukdom / perifer kärlsjukdom ^{a)}		
Behandlingsdos	Rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen kombinerat med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen, N=9152 n (kum. risk %)	Acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=9126 n (kum.risk %)	Riskkvot (95 % KI) p-värde ^{b)}
- Blödning som leder till sjukhusinläggning (ej dödlig, ej i kritiskt organ, utan behov av reoperation)	208 (2,9 %)	109 (1,6 %)	1,91 (1,51;2,41) p <0,00001
- Med inläggning över natten	172 (2,3 %)	90 (1,3 %)	1,91 (1,48;2,46) p <0,00001
- Utan inläggning över natten	36 (0,5 %)	21 (0,3 %)	1,70 (0,99;2,92) p = 0,04983
Större gastrointestinal blödning	140 (2,0 %)	65 (1,1 %)	2,15 (1,60;2,89) p <0,00001
Större intrakraniell blödning	28 (0,4 %)	24 (0,3 %)	1,16 (0,67;2,00) p = 0,59858

a) analysgrupp för intent to treat, primära analyser

b) jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg; Log-Rank p-värde

KI: konfidensintervall; kum.risk: kumulativ incidensrisk (Kaplan-Meier-skattningar) efter 30 månader; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis

Figur 2: Tid till första primära effektmått (stroke, hjärtinfarkt, kardiovaskulär död) i COMPASS



Rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen + ASA 100 mg en gång dagligen	152	9026	7898	6352	3911	2302	658
ASA 100 mg en gång dagligen	126	8982	7798	6233	3860	2253	668

KI: konfidensintervall

Patienter efter nyligen genomgången revaskulariseringsingrepp i nedre extremitet på grund av symptomatisk perifer kärlsjukdom

I den pivotala dubbelblinda fas III-studien **VOYAGER PAD** randomiserades 6 564 patienter efter nyligen genomgången revaskulariseringsingrepp i nedre extremitet (kirurgiskt eller endovaskulärt ingrepp inklusive hybridingrepp) på grund av symptomatisk perifer kärlsjukdom till en av två trombocytaggregationshämmande behandlingsgrupper: rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen i kombination med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen eller till acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen, i förhållandet 1:1. Patienter tilläts dessutom ytterligare behandling med klopido­grel i standarddos en gång dagligen i upp till 6 månader. Syftet med studien var att visa effekt och säkerhet för rivaroxaban plus acetylsalicylsyra för att förebygga hjärtinfarkt, ischemisk stroke, kardiovaskulär död, akut extremitetsischemi eller större amputation av vaskulär orsak hos patienter efter nyligen genomgången revaskulariseringsingrepp i nedre extremitet på grund av symptomatisk perifer kärlsjukdom. Patienter ≥ 50 år med dokumenterad måttlig till svår symptomatisk aterosklerotisk perifer kärlsjukdom i nedre extremitet styrkt av samtliga av följande: kliniskt (dvs. funktionella begränsningar), anatomiskt (dvs. bilddiagnostiskt bekräftad perifer kärlsjukdom distalt om extern höftartär) och hemodynamiskt (ankel-brakialindex [ABI] $\leq 0,80$ eller tå-brakialindex [TBI] $\leq 0,60$ för patienter utan tidigare revaskularisering i extremitet eller ABI $\leq 0,85$ eller TBI $\leq 0,65$ för patienter med tidigare revaskularisering i extremitet) inkluderades. Patienter i behov av dubbel trombocytaggregationshämmande behandling i > 6 månader, eller någon annan trombocytaggregationshämmande behandling än acetylsalicylsyra och klopido­grel, eller oral koagulationshämmande behandling, samt patienter med tidigare intrakraniell blödning, stroke eller TIA, eller patienter med eGFR < 15 ml/min exkluderades.

Genomsnittlig tid till uppföljning var 24 månader och den maximala uppföljningstiden var 4,1 år. Genomsnittsåldern för rekryterade patienter var 67 år och 17 % av patientpopulationen var >75 år. Mediantid från index-revaskulariseringsingrepp till början av studiebehandling var 5 dagar hos den totala populationen (6 dagar efter kirurgi och 4 dagar efter endovaskulär revaskularisering inklusive hybridingrepp). Totalt fick 53 % av patienterna kortvarig bakgrundsbehandling med klopido­grel under en mediantid på 31 dagar. Enligt studieprotokollet kunde studiebehandling påbörjas snarast möjligt men inte senare än 10 dagar efter ett framgångsrikt kvalificerande revaskulariseringsingrepp och efter att hemostas säkerställts.

Rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen i kombination med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen var överlägset vad gäller minskningen av det primära sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, ischemisk stroke, kardiovaskulär död, akut extremitetsischemi och större amputation av vaskulär orsak jämfört med acetylsalicylsyra ensamt (se tabell 9). Det primära

säkerhetsmättet större blödning enligt TIMI var högre hos patienter som behandlats med rivaroxaban och acetylsalicylsyra, utan någon ökning av fatal eller intrakraniell blödning (se tabell 10). De sekundära effektmått testades i förspecificerad, hierarkisk ordning (se tabell 9).

Tabell 9: Effektnätresultat från fas III VOYAGER PAD

Studiepopulation	Patienter efter nyligen genomgången revaskulariseringsingrepp i nedre extremitet på grund av symptomatisk perifer kärlsjukdom ^{a)}		
Behandlingsdos	Rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen i kombination med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=3 286 n (kum. risk %) ^{c)}	Acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=3 278 n (kum. risk %) ^{c)}	Riskkvot (95 % KI) ^{d)}
Primärt effektmått^{b)}	508 (15,5 %)	584 (17,8 %)	0,85 (0,76; 0,96) p = 0,0043^{e)}*
- Hjärtinfarkt	131 (4,0 %)	148 (4,5 %)	0,88 (0,70; 1,12)
- Ischemisk stroke	71 (2,2 %)	82 (2,5 %)	0,87 (0,63; 1,19)
- Kardiovaskulär död	199 (6,1 %)	174 (5,3 %)	1,14 (0,93; 1,40)
- Akut extremitetsischemi ^{f)}	155 (4,7 %)	227 (6,9 %)	0,67 (0,55; 0,82)
- Större amputation av vaskulär orsak	103 (3,1 %)	115 (3,5 %)	0,89 (0,68; 1,16)
Sekundära effektmått			
Oplanerad indexrevaskularisering i extremitet för återkommande extremitetsischemi	584 (17,8 %)	655 (20,0 %)	0,88 (0,79; 0,99) p = 0,0140 ^{e)} *
Sjukhusinläggning av koronar eller perifer orsak (endera nedre extremitet) av trombotisk karaktär	262 (8,0 %)	356 (10,9 %)	0,72 (0,62; 0,85) p <0,0001 ^{e)} *
Dödsorsak oavsett orsak	321 (9,8 %)	297 (9,1 %)	1,08 (0,92; 1,27)
VTE-händelser	25 (0,8 %)	41 (1,3 %)	0,61 (0,37; 1,00)

^{a)} analysgrupp för intent-to-treat, primära analyser; bedömda av oberoende klinisk bedömningskommitté (ICAC)

^{b)} sammansättning av hjärtinfarkt, ischemisk stroke, kardiovaskulär död (kardiovaskulär död och okänd dödsorsak), akut extremitetsischemi och större amputation av vaskulär orsak

^{c)} endast den första uppkomsten av effektmåttet under analys inom dataomfånget från en patient beaktas

^{d)} HR (95 % KI) är baserad på Cox proportionella riskmodell stratifierad enligt typ av procedur och användning av klopidogetrel med behandling som enda kovariat.

^{e)} Ensidigt p-värde är baserat på log-ranktest stratifierat enligt typ av procedur och klopidogetrelanvändning med behandling som faktor.

^{f)} akut extremitetsischemi definieras som plötslig avsevärd försämring av perfusion i extremitet, antingen med ny pulsdeficit eller som kräver terapeutisk intervention (t.ex. trombolys eller trombektomi eller akut revaskularisering) och som leder till inläggning på sjukhus.

* Minskningen av effektmåttet var statistiskt överlägset.

KI: konfidensintervall

Tabell 10: Säkerhetsresultat från fas III VOYAGER PAD

Studiepopulation	Patienter efter nyligen genomgången revaskulariseringsingrepp i nedre extremitet på grund av symptomatisk perifer kärlsjukdom ^{a)}		
Behandlingsdos	Rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen i kombination med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=3 256 n (kum. risk %) ^{b)}	Acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=3 248 n (kum. risk %) ^{b)}	Riskkvot (95 % KI) ^{c)} p-värde ^{d)}
Större blödning enligt TIMI (CABG/icke-CABG)	62 (1,9 %)	44 (1,4 %)	1,43 (0,97; 2,10) p = 0,0695
- Fatal blödning	6 (0,2 %)	6 (0,2 %)	1,02 (0,33; 3,15)
- Intrakraniell blödning	13 (0,4 %)	17 (0,5 %)	0,78 (0,38; 1,61)
- Overt blödning förknippad med fallande Hb $\geq$ 5 g/dl/Hct $\geq$ 15 %	46 (1,4 %)	24 (0,7 %)	1,94 (1,18; 3,17)
Större blödning enligt ISTH	140 (4,3 %)	100 (3,1 %)	1,42 (1,10; 1,84) p = 0,0068
- Fatal blödning	6 (0,2 %)	8 (0,2 %)	0,76 (0,26; 2,19)
- Icke-fatal blödning i kritiskt organ	29 (0,9 %)	26 (0,8 %)	1,14 (0,67; 1,93)
Kliniskt relevant icke-större blödning enligt ISTH	246 (7,6 %)	139 (4,3 %)	1,81 (1,47; 2,23)

^{a)} Säkerhetsanalysuppsättning (alla randomiserade patienter med minst en dos studieläkemedel), ICAC: Independent Clinical Adjudication Committee (oberoende klinisk bedömningskommitté)

^{b)} n = antal patienter med händelser, N = antal patienter med risk, % = $100 \times n/N$, n/100 p-år = andel patienter med händelser/kumulativ tid med risk

^{c)} HR (95 % KI) är baserad på Cox proportionella riskmodell stratifierad enligt typ av procedur och användning av klopido­grel med behandling som enda kovariat

^{d)} Tvåsidigt p-värde är baserat på log-ranktest stratifierat enligt typ av procedur och klopido­grelanvändning med behandling som en faktor

Kranskärslssjukdom med hjärtsvikt

COMMANDER HF-studien inkluderade 5022 patienter med hjärtsvikt och uttalad kranskärslssjukdom efter inläggning på sjukhus för dekompen­serad hjärtsvikt. Patienterna blev slumpmässigt indelade i en av de två behandlingsgrupperna: rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen (N=2507) respektive matchande placebo (N=2515). Medianen för behandlingstiden i studien var 504 dagar.

Patienterna ska ha haft symtomatisk hjärtsvikt i minst 3 månader och vänsterkammars ejektionsfraktion (LVEF) $\leq$ 40 % inom det första året efter inklusion i studien. Vid baslinjen var medianen för ejektionsfraktionen 34 % (IQR: 28 %-38 %) och 53 % av patienterna var NYHA klass III eller IV. Den primära effektanalysen (d.v.s. dödsorsak oavsett orsak, hjärtinfarkt, eller stroke) visade ingen signifikant statistisk skillnad mellan gruppen som fick rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen och placebo med riskkvot=0,94 (95 % KI 0,84 – 1,05), p=0.270. För dödsorsakoavsett orsak var det ingen skillnad mellan rivaroxaban och placebo i antal händelser (frekvensen av händelser per 100 patient-år; 11,41 jämfört med 11,63, riskkvot: 0,98; 95 % KI: 0,87 till 1,10; p=0.743). Frekvensen av händelser av hjärtinfarkter per 100 patient-år (rivaroxaban jämfört med placebo) var 2,08 jämfört med 2,52 (riskkvot 0,83; 95 % KI: 0,63 till 1,08; p=0.165) och för stroke var frekvensen av händelser per 100

patient-år 1,08 jämfört med 1,62 (riskkvot: 0,66; 95 % KI: 0,47 till 0,95; $p=0,023$). Det primära säkerhetsmåttet (d.v.s. blödning med dödlig utgång eller blödning i ett kritiskt organ med risk för permanent funktionsnedsättning), inträffade hos 18 (0,7 %) patienter i gruppen med rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen respektive 23 (0,9 %) av patienterna i placebogruppen (riskkvot=0,80; 95 % KI 0,43 – 1,49; $p=0,484$). Det var en statistisk signifikant ökning av allvarliga blödningar enligt ISTH-kriterier i rivaroxabangruppen jämfört med placebo (frekvensen av händelser per 100 patient-år: 2,04 jämfört med 1,21, riskkvot 1,68; 95 % KI: 1,18 to 2,39; $p=0,003$).

Hos patienter med mild till måttlig hjärtsvikt var behandlingseffekten för denna undergrupp i COMPASS-studien jämförbar med hela studiepopulationen (se avsnitt Kranskärslssjukdom/perifer kärlsjukdom).

Patienter med trippelpositivt antifosfolipidsyndrom av högrisktyp

I en randomiserad, av prövaren sponsrad, öppen multicenterstudie med blindad bedömning av effektmått jämfördes rivaroxaban med warfarin hos patienter med befintlig eller tidigare trombos, som har fått diagnosen antifosfolipidsyndrom och löper hög risk för tromboemboliska händelser (positiva för alla tre antifosfolipidtester: lupus antikoagulans, antikardiolipin-antikroppar och anti-beta 2-glykoprotein I-antikroppar). Prövningen avbröts i förtid efter registrering av 120 patienter, till följd av ett överskott av händelser bland patienterna i rivaroxaban-armen. Genomsnittlig uppföljning var 569 dagar. 59 patienter randomiserades till rivaroxaban 20 mg (15 mg för patienter med kreatininclearance (CrCl) < 50 ml/min) och 61 till warfarin (INR 2,0–3,0). Tromboemboliska händelser uppträdde hos 12 % av patienterna som randomiserades till rivaroxaban (4 ischemiska stroke och 3 hjärtinfarkter). Inga händelser rapporterades hos patienterna som randomiserades till warfarin. Större blödningar uppträdde hos 4 patienter (7 %) i rivaroxaban-gruppen och 2 patienter (3 %) i warfarin-gruppen.

Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller rivaroxaban för alla grupper av den pediatrika populationen för förebyggande av tromboemboliska händelser (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Rivaroxaban absorberas snabbt, varvid maximala koncentrationer (C_{max}) uppnås 2–4 timmar efter tablettintag.

Den orala absorptionen av rivaroxaban är nästan fullständig och den orala biotillgängligheten är hög (80–100 %) för en dos på en tablett á 2,5 mg och 10 mg, oavsett om dosen intas på fastande mage eller i samband med föda. Intag tillsammans med föda påverkar inte AUC eller C_{max} för rivaroxaban vid dosen 2,5 mg och 10 mg. Rivaroxaban 2,5 mg och 10 mg tabletter kan tas med eller utan mat.

Rivaroxabans farmakokinetik är i det närmaste linjär upp till 15 mg en gång dagligen. Vid högre doser av rivaroxaban ses en upplösningsbegränsad absorption med minskad biotillgänglighet och minskad absorptionshastighet vid ökad dos. Detta är tydligare på fastande mage än vid intag med föda. Variabiliteten i farmakokinetiken för rivaroxaban är måttlig med en interindividuell variabilitet (CV%) som sträcker sig från 30 % till 40 %.

Absorptionen av rivaroxaban är beroende av platsen för dess frisättning i mag-tarmkanalen. En minskning på 29 % och 56 % av AUC och C_{max} jämfört med tablett rapporterades när rivaroxabangranulat frisattes i den proximala tunntarmen. Exponeringen minskar ytterligare när rivaroxaban frisätts i den distala tunntarmen eller colon ascendens. Administrering av rivaroxaban distalt om magsäcken bör således undvikas eftersom det kan leda till nedsatt absorption och tillhörande rivaroxabanexponering.

Biotillgängligheten (AUC och C_{max}) var jämförbar för 20 mg rivaroxaban administrerat oralt som krossad tablett blandad med äppelmos eller upplöst i vatten, och administrering via magsond följt av en flytande måltid, jämfört med en hel tablett. Med tanke på den förutsägbara dosproportionerliga farmakokinetiska profilen för rivaroxaban kan resultaten för biotillgänglighet från den här studien troligtvis appliceras på lägre doser av rivaroxaban.

Distribution

Plasmaproteinbindningen hos människa är hög, cirka 92 % till 95 % med huvudsaklig bindning till serumalbumin. Distributionsvolymen är måttlig, varvid V_{ss} är cirka 50 liter.

Metabolism och eliminering

Av tillförd dos rivaroxaban undergår ca två tredjedelar metabolisk nedbrytning, varav hälften därefter elimineras renalt och hälften via faeces. Den sista tredjedelen av tillförd dos utsöndras direkt via njurarna som oförändrad aktiv substans i urinen, huvudsakligen genom aktiv renal sekretion. Rivaroxaban metaboliseras via CYP3A4, CYP2J2 och CYP-oberoende mekanismer. Oxidativ nedbrytning av morfolinondelen och hydrolys av amidbindningarna är de huvudsakliga ställena för biotransformation. Baserat på *in vitro*-undersökningar är rivaroxaban ett substrat för transportproteinerna P-gp (P-glycoprotein) och Bcrp (breast cancer resistance protein). Oförändrat rivaroxaban är den viktigaste föreningen i human plasma utan att några viktigare eller aktiva cirkulerande metaboliter förekommer. Med ett systemiskt clearance på omkring 10 l/h kan rivaroxaban klassificeras som en substans med lågt clearance. Efter intravenös administrering av 1 mg är eliminationshalveringstiden ungefär 4,5 timmar. Efter oral administrering begränsas eliminationen av absorptionshastigheten. Rivaroxaban elimineras från plasma med genomsnittliga halveringstider på 5 till 9 timmar hos unga individer, och med terminala halveringstider på 11 till 13 timmar hos äldre.

Särskilda populationer

Kön

Det fanns inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik och farmakodynamik mellan manliga och kvinnliga patienter.

Äldre

Äldre patienter visade högre plasmakoncentrationer än yngre patienter med genomsnittliga AUC-värden omkring 1,5-faldigt högre, huvudsakligen på grund av reducerad total clearance och njurclearance. Ingen dosjustering är nödvändig.

Olika viktkategorier

Extrema kroppsvikter (<50 kg eller >120 kg) hade endast en liten inverkan på plasmakoncentrationer av rivaroxaban (mindre än 25 %). Ingen dosjustering är nödvändig.

Interetniska skillnader

Inga kliniskt relevanta interetniska skillnader bland kaukasiska, afroamerikanska, latinamerikanska, japanska eller kinesiska patienter iaktogs beträffande farmakokinetiken och farmakodynamiken för rivaroxaban.

Nedsatt leverfunktion

Cirrotiska patienter med lätt nedsatt leverfunktion (klassificerade som Child Pugh A) uppvisade endast mindre förändringar i farmakokinetiken för rivaroxaban (1,2-faldig ökning av rivaroxaban AUC i genomsnitt), nästan jämförbara med deras matchade friska kontrollgrupp. Hos cirrotiska patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (klassificerad som Child Pugh B) ökade genomsnittligt AUC för rivaroxaban signifikant 2,3-faldigt i jämförelse med friska frivilliga. Obundet AUC ökade 2,6-faldigt. Dessa patienter hade även en minskad renal elimination av rivaroxaban, i likhet med patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Det finns inga data på patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Hämmningen av faktor Xa-aktivitet ökade med en faktor på 2,6 hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion i jämförelse med friska frivilliga. Förlängning av PT ökade på samma sätt med en faktor på 2,1. Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion var känsligare för rivaroxaban vilket resulterade i ett brantare PK/PD-förhållande mellan koncentration och PT.

Rivaroxaban är kontraindicerat hos patienter med leversjukdom förknippad med koagulopati och en kliniskt relevant blödningsrisk, inkluderande cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Det fanns en ökning av rivaroxabanexponeringen som motsvaras av minskningen i njurfunktion vid bedömning genom mätningar av kreatininclearance. Hos personer med lätt (kreatininclearance 50–80 ml/min), måttligt (kreatininclearance 30–49 ml/min) och svårt (kreatininclearance 15–29 ml/min) nedsatt njurfunktion var plasmakoncentrationerna för rivaroxaban (AUC) 1,4-, 1,5- respektive 1,6-faldigt förhöjda. Motsvarande öknings av de farmakodynamiska effekterna var mera uttalade. Hos personer med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion var den totala inhibitionen av faktor Xa-aktiviteten förhöjd med en faktor 1,5, 1,9 respektive 2,0 jämfört med friska frivilliga. Förlängningen av PT ökade på liknande sätt med en faktor 1,3, 2,2 respektive 2,4. Det finns inga tillgängliga data från patienter med kreatininclearance <15 ml/min.

På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas rivaroxaban inte vara dialyserbart.

Användning hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte. Rivaroxaban bör användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15–29 ml/min (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska data hos patienter

Hos patienter som fick 2,5 mg rivaroxaban två gånger dagligen för att förebygga aterotrombotiska händelser hos patienter med AKS var det geometriska medelvärde av koncentrationen (90 % prediktionsintervall) 2–4 timmar respektive ca. 12 timmar efter dosintag (vilket ungefärligen motsvarar maximala och minimala koncentrationer under doseringsintervallet) 47 (13–123) respektive 19,2 (4,4–18) mikrog/ml.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Det farmakokinetiska/farmakodynamiska (PK/PD) förhållandet mellan plasmakoncentrationen för rivaroxaban och flera farmakodynamiska parametrar (hämning av faktor Xa, PT, aPTT, Heptest) har utvärderats efter administrering av varierande doser (5–30 mg två gånger dagligen). Förhållandet mellan rivaroxabankoncentrationen och faktor Xa-aktiviteten beskrevs bäst av en $E_{\max}$ -modell. För PT beskrevs data generellt bättre av den linjära intercept-modellen. Beroende på de olika PT-reagens som använts varierade lutningen avsevärt. När Neoplastin PT användes var baslinjen för PT ungefär 13 s och lutningen var omkring 3 till 4 s/(100 mikrog/l). Resultaten från PK/PD-analyserna från fas II och III överensstämde med de data som faststälts hos friska frivilliga.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt har inte fastställts för indikationerna akut koronart syndrom och kranskärlssjukdom/symptomatisk perifer artärsjukdom för barn och ungdomar upp till 18 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet (enstaka dosering) fototoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet och juvenil toxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Effekten som observerats vid allmäntoxicitetsstudier (upprepad dosering) förklaras huvudsakligen av den uttalade farmakodynamiska aktiviteten hos rivaroxaban. Hos råttor har man vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer sett en ökning av plasmanivåerna IgG och IgA.

Hos råttor sågs inte några effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet relaterad till den farmakologiska verkningsmekanismen hos rivaroxaban (t.ex. blödningskomplikationer). Embryo-fetal toxicitet (post-implantal förlust, fördröjd/progressiv benbildning, multipla svagt färgade hepatiska fläckar) och en ökad förekomst av vanliga missbildningar och placentala förändringar har observerats vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer. I pre- och postnatale studier på råttor sågs minskad livsduglighet hos avkomman vid doser som var toxiska för mödrarna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Kroskarmellosnatrium (E468)
Natriumlaurilsulfat (E487)
Hypromellos 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Cellulosa, mikrokristallin (E460)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)
Magnesiumstearat (E572)

Filmdragering

Makrogol 4000 (E1521)
Hypromellos 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Krossade tabletter

Krossade rivaroxaban-tabletter är stabila i vatten och i äppelmos i upp till 4 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klart PVC/aluminiumblister i kartong med 28, 56, 98, 100, 168 eller 196 filmdragerade tabletter eller perforerat endosblister i kartong med 10 x 1 eller 100 x 1 tabletter.

HDPE-burk med vitt opakt barnskyddande lock av polypropen och induktionsförsegling.

Förpackningsstorlek: 30 eller 90 filmdragerade tabletter.

HDPE-burk med vitt opakt skruvlock av polypropen och induktionsförsegling. Förpackningsstorlek: 500 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Krossning av tabletter

Rivaroxaban-tabletter kan krossas och suspenderas i 50 ml vatten och administreras via en nasogastrisk sond eller en näringssond efter att sondens placering i magsäcken bekräftats. Sonden ska därefter spolras med vatten. Eftersom rivaroxabanabsorption beror på den aktiva substansens frisättningsställe, ska administrering av rivaroxaban distalt om magsäcken undvikas, eftersom detta

kan orsaka reducerad absorption och därmed reducerad exponering för den aktiva substansen.
Sondmatning är inte nödvändig direkt efter administrering av 2,5 mg-tabletterna.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1488/001-011

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 november 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Rivaroxaban Accord 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg rivaroxaban.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 27,90 mg laktos (som monohydrat), se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Ljusrosa till rosa, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter, cirka 6,00 mm i diameter, präglade med "IL1" på ena sidan och släta på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik.

Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE), och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna. (Se avsnitt 4.4 avseende hemodynamiskt instabila patienter med lungemboli.)

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Förebyggande av VTE hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik
Den rekommenderade dosen är 10 mg rivaroxaban som tas oralt en gång dagligen. Den inledande dosen ska tas 6 till 10 timmar efter operationen, förutsatt att hemostas har etablerats.

Behandlingens duration beror på patientens individuella risk för venös tromboembolism, vilket är beroende av typen av ortopedisk kirurgi.

- För patienter som genomgår större höftkirurgi rekommenderas en behandlingsduration på 5 veckor.
- För patienter som genomgår större knäkirurgi rekommenderas en behandlingsduration på 2 veckor.

Om en dos glöms ska patienten ta Rivaroxaban Accord omedelbart och därefter fortsätta följande dag som tidigare med en tablett dagligen.

Behandling av DVT, behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE

Rekommenderad dos för initial behandling av akut DVT eller LE är 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna, följt av 20 mg en gång dagligen för fortsatt behandling och förebyggande av återkommande DVT och LE.

Kort behandlingstid (minst 3 månader) ska övervägas hos patienter med DVT eller LE utlöst av större övergående riskfaktorer (dvs. nyligen genomgången större operation eller trauma). Längre behandlingstid ska övervägas hos patienter med DVT eller LE utlöst av andra faktorer än större övergående riskfaktorer, DVT eller LE utan utlösande faktorer eller återkommande DVT eller LE.

När förlängd profylax av återkommande DVT och LE är indicerat (efter att minst 6 månaders behandling av DVT eller LE har avslutats) är rekommenderad dos 10 mg en gång dagligen. Hos patienter som anses ha hög risk för DVT eller LE, såsom de med komplicerade komorbiditeter, eller som har utvecklat återkommande DVT eller LE på förlängd profylax med Rivaroxaban Accord 10 mg en gång dagligen, ska rivaroxaban 20 mg en gång dagligen övervägas.

Behandlingslängden och dosvalet ska anpassas individuellt efter noggrann bedömning av nyttan av behandling jämfört med risken för blödning (se avsnitt 4.4).

	Tidsperiod	Doseringsschema	Total dygnsdos
Behandling och förebyggande av återkommande DVT och LE	Dag 1-21	15 mg två gånger dagligen	30 mg
	Dag 22 och framåt	20 mg en gång dagligen	20 mg
Förebyggande av återkommande DVT och LE	Efter att minst 6 månaders behandling av DVT eller LE har avslutats	10 mg en gång dagligen eller 20 mg en gång dagligen	10 mg eller 20 mg

För att underlätta doseringsbytet för behandling av DVT/LE från 15 mg till 20 mg efter dag 21 finns för de fyra första veckorna en upptrappningsförpackning av Rivaroxaban Accord tillgänglig.

Om en dos glöms under behandlingsfasen med 15 mg två gånger dagligen (dag 1 - 21) ska patienten ta Rivaroxaban Accord omedelbart för att säkerställa intag av 30 mg rivaroxaban dagligen. I detta fall kan två 15 mg tabletter tas samtidigt. Följande dag ska patienten fortsätta med det vanliga intaget av 15 mg två gånger dagligen som rekommenderat.

Om en dos glöms under behandlingsfasen med en tablett dagligen, ska patienten ta Rivaroxaban Accord omedelbart och fortsätta följande dag som tidigare med en tablett dagligen. Dosen ska inte fördubblas under en och samma dag för att kompensera för en glömd dos.

Byte från vitamin K-antagonister (VKA) till rivaroxaban

För patienter som behandlas för DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser ska VKA-behandling avslutas och behandling med Rivaroxaban Accord påbörjas när INR (internationellt normaliserat ratio) är $\leq 2,5$.

Då patienter byter från VKA till rivaroxaban kommer INR-värdet att vara falskt förhöjt efter intag av rivaroxaban. INR är inte en valid metod för att bestämma den antikoagulatoriska effekten av rivaroxaban och ska därför inte användas (se avsnitt 4.5).

Byte från rivaroxaban till vitamin K-antagonister (VKA)

Det finns en risk för otillräcklig antikoagulation vid byte från rivaroxaban till VKA. Kontinuerlig adekvat antikoagulation måste säkerställas vid varje byte till ett alternativt antikoagulantium. Det bör noteras att rivaroxaban kan bidra till ett förhöjt INR-värde.

Hos patienter som byter från rivaroxaban till VKA ska VKA ges samtidigt tills INR är $\geq 2,0$.

Under de två första dagarna av övergångsperioden ska vanlig startdosering av VKA ges, följd av VKA-dosering baserat på INR-bestämning. Så länge patienten står på både rivaroxaban och VKA bör INR inte testas tidigare än 24 timmar efter den föregående dosen av rivaroxaban, men före nästa dos. När behandling med Rivaroxaban Accord har avslutats kan INR bestämmas med tillförlitlighet minst 24 timmar efter den sista dosen (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Byte från parenterala antikoagulantia till rivaroxaban

För patienter som står på parenterala antikoagulantia, upphör med parenterala antikoagulantia och börja med rivaroxaban 0-2 timmar före nästa planerade dos av det parenterala läkemedlet (t.ex. lågmolekylärt heparin), eller samtidigt som en kontinuerlig administrering av parenteralt läkemedel sätts ut (t.ex. intravenöst ofraktionerat heparin).

Byte från rivaroxaban till parenterala antikoagulantia

Den första dosen av parenteralt antikoagulantium ges vid den tidpunkt då nästa dos rivaroxaban skulle ha tagits.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Begränsade kliniska data från patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15 - 29 ml/min) tyder på att plasmakoncentrationen av rivaroxaban är signifikant förhöjd. Rivaroxaban Accord ska således användas med försiktighet hos dessa patienter. Användning hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och 5.2).

- För förebyggande av VTE hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik behövs ingen dosjustering hos patienter med lätt (kreatininclearance 50 - 80 ml/min) eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30 - 49 ml/min) (se avsnitt 5.2).
- Vid behandling av DVT, behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE behövs ingen justering av den rekommenderade dosen hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min) (se avsnitt 5.2).
För patienter med måttligt (kreatininclearance 30 - 49 ml/min) eller svårt (kreatininclearance 15 - 29 ml/min) nedsatt njurfunktion: patienterna ska behandlas med 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna. Därefter, när den rekommenderade dosen är 20 mg en gång dagligen, bör en sänkning av dosen från 20 mg en gång dagligen till 15 mg en gång dagligen övervägas om patientens risk för blödning bedöms överstiga risken för återkommande DVT och LE. Rekommendationen att använda 15 mg är baserad på farmakokinetisk modellering och har inte studerats kliniskt (se avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2).
När den rekommenderade dosen är 10 mg en gång dagligen behövs ingen justering av rekommenderad dos.

Nedsatt leverfunktion

Rivaroxaban Accord är kontraindicerat hos patienter med leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk, inkluderande cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Äldre

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2)

Kroppsvikt

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2)

Kön

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2)

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för rivaroxaban för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Rivaroxaban Accord rekommenderas därför inte till barn under 18 års ålder.

Administreringssätt

Rivaroxaban Accord används för oralt bruk.

Tabletterna kan tas med eller utan mat (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Krossning av tabletter

För patienter som inte kan svälja hela tabletter kan Rivaroxaban Accord-tabletten krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis före användning och administreras oralt. Den krossade tabletten kan också ges via magsond (se avsnitt 5.2 och 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiv, kliniskt signifikant blödning.

Organskada eller tillstånd, som anses utgöra en ökad risk för större blödning. Detta kan omfatta pågående eller nyliga ulcerationer i magtarmkanalen, förekomst av maligna tumörer med hög blödningsrisk, nyliga hjärn- eller ryggradsskador, nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi, nyligen genomgången intrakraniell blödning, kända eller misstänkta esofagusvaricer, arteriovenösa missbildningar, vaskulära aneurysm eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar.

Samtidig behandling med andra antikoagulantia, t.ex. ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (enoxaparin, dalteparin etc), heparinderivat (fondaparinux etc), orala antikoagulantia (warfarin, dabigatranetexilat, apixaban etc), förutom vid byte av antikoagulationsbehandling under speciella omständigheter (se avsnitt 4.2) eller när UFH ges i doser som krävs för att hålla en central ven- eller artärkateter öppen (se avsnitt 4.5).

Leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk inklusive cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 5.2).

Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Klinisk uppföljning i enlighet med praxis för antikoagulantibehandling rekommenderas under hela behandlingsperioden.

Blödningsrisk

Liksom för andra antikoagulantia bör patienter som tar Rivaroxaban Accord observeras noggrant med avseende på tecken på blödning. Vid tillstånd med ökad blödningsrisk bör Rivaroxaban Accord användas med försiktighet. Administrering av Rivaroxaban Accord bör avbrytas om svår blödning uppstår (se avsnitt 4.9).

I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (d.v.s. epistaxis, gingival-, gastrointestinal- och urogenitalblödningar, inklusive onormal vaginal blödning eller kraftigare menstruationsblödning) och anemi mer frekvent under långtidsbehandling med rivaroxaban jämfört med VKA-behandling. Som tillägg till adekvat klinisk uppföljning kan sålunda laboratorietestning av hemoglobin/hematokrit vara av värde för att upptäcka ockult blödning och kvantifiera den kliniska relevansen av overt blödning, då detta bedöms vara lämpligt.

Hos flera undergrupper av patienter, som anges nedan, föreligger en ökad blödningsrisk. Dessa patienter ska övervakas noga för tecken och symtom på blödningskomplikationer och anemi efter att behandlingen inletts (se avsnitt 4.8). Hos patienter som får rivaroxaban för att förebygga VTE efter elektiv höft- eller knäledsplastik kan detta göras genom vanlig kroppsundersökning av patienten, noggrann observation av operationssåret och regelbundna kontroller av hemoglobin. En oförklarlig sänkning av hemoglobinvärdet eller blodtrycket bör föranleda sökning efter ett blödningsställe.

Även om behandling med rivaroxaban inte kräver rutinmässig kontroll av exponeringen, kan bestämning av rivaroxaban-nivåer med ett kalibrerat kvantitativt test för faktor Xa vara användbart i exceptionella situationer då kännedom om exponeringen för rivaroxaban kan vara till hjälp för att fatta kliniska beslut, t.ex. vid överdosering och akut kirurgi (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) kan plasmanivåerna av rivaroxaban öka signifikant (i genomsnitt 1,6-faldigt) vilket kan leda till en ökad blödningsrisk. Rivaroxaban Accord ska användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15 - 29 ml/min. Användning av Rivaroxaban Accord hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte (se avsnitt 4.2 och 5.2). För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30 - 49 ml/min) som samtidigt behandlas med andra läkemedel som ökar plasmakoncentrationen av rivaroxaban ska Rivaroxaban Accord användas med försiktighet (se avsnitt 4.5).

Interaktion med andra läkemedel

Användning av Rivaroxaban Accord hos patienter som erhåller samtidig systemisk behandling med azol-antimykotika (såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol och posakonazol) eller HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir) rekommenderas inte. Dessa aktiva substanser är kraftiga hämmare av såväl CYP3A4 som P-gp, och kan därför öka plasmakoncentrationen av rivaroxaban i kliniskt relevant grad (i genomsnitt 2,6-faldig ökning) vilket kan medföra en ökad risk för blödning (se avsnitt 4.5).

Försiktighet bör iakttas hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som påverkar hemostasen, till exempel icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), acetylsalicylsyra (ASA) och trombocyttaggregationshämmare eller selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI). För patienter i riskzonen för ulcerös gastrointestinal sjukdom kan en lämplig profylaktisk behandling övervägas (se avsnitt 4.5).

Andra riskfaktorer för blödning

Liksom andra antikoagulantia rekommenderas rivaroxaban inte till patienter som har en ökad blödningsrisk, exempelvis:

- medfödda eller förvärvade blödningsrubbningar
- okontrollerad svår arteriell hypertoni
- andra gastrointestinala sjukdomar utan aktiv ulceration som kan leda till blödningskomplikationer (t.ex. inflammatorisk tarmsjukdom, esofagit, gastrit och gastroesofageal refluxsjukdom)
- vaskulär retinopati
- bronkiektasi eller anamnes på pulmonell blödning

Patienter med cancer

Patienter med malign sjukdom kan samtidigt löpa högre risk för blödning och trombos. Den individuella fördelen med antitrombotisk behandling ska vägas mot risken för blödning hos patienter med aktiv cancer beroende på tumörlokalisering, antineoplastisk behandling och sjukdomsstadium. Tumörer lokaliserade i magtarmkanalen eller urogenitalområdet har associerats med en ökad risk för blödning under behandling med rivaroxaban.

Användning av rivaroxaban är kontraindicerad hos patienter med maligna tumörer med hög blödningsrisk (se avsnitt 4.3).

Patienter med hjärtklaffsprotres

Rivaroxaban bör inte användas för att förebygga tromboemboliska händelser hos patienter som nyligen genomgått kateterburen aortaklaffimplantation (TAVI). Säkerhet och effekt hos rivaroxaban har inte studerats hos patienter med hjärtklaffsprotres. Det finns därför inga data som stöder att

rivaroxaban ger tillräcklig antikoagulation hos denna patientgrupp. Användning av Rivaroxaban Accord rekommenderas inte hos dessa patienter.

Patienter med antifosfolipidsyndrom

Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK) inräknat rivaroxaban rekommenderas inte till patienter med befintlig eller tidigare trombos som har fått diagnosen antifosfolipidsyndrom. Särskilt hos patienter som är trippelpositiva (för lupus antikoagulans, antikardiolipin-antikroppar och anti-beta 2-glykoprotein I-antikroppar) kan behandling med DOAK vara förknippad med ökad förekomst av nya trombotiska händelser jämfört med behandling med vitamin K-antagonister.

Höftfrakturkirurgi

Effekt och säkerhet har inte studerats hos rivaroxaban i kliniska interventionsstudier på patienter som genomgått höftfrakturkirurgi.

Hemodynamiskt instabila LE-patienter eller patienter i behov av trombolys eller pulmonell embolektomi

Rivaroxaban Accord rekommenderas inte som ett alternativ till ofraktionerat heparin hos patienter med lungemboli som är hemodynamiskt instabila eller kan få trombolys eller pulmonell embolektomi, eftersom säkerhet och effekt av rivaroxaban inte har studerats i dessa kliniska situationer.

Spinal/epiduralanestesi eller punktion

När neuroaxial anestesi (spinal/epiduralanestesi) eller spinal/epiduralpunktion används löper patienter som behandlas med antikoagulantia för förebyggande av tromboemboliska komplikationer en ökad risk att utveckla ett epidural- eller spinalhematom som kan resultera i långvarig eller permanent förlamning. Risken för dessa händelser kan öka genom postoperativ användning av kvarliggande epiduralkatetrar eller samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostasen. Risken kan också öka till följd av traumatisk eller upprepade epidural- eller spinalpunktioner. Patienten bör frekvent kontrolleras avseende tecken och symtom på neurologisk försämring (t.ex. domningar eller svaghet i benen, tarm- eller blådysfunktion). Om neurologisk försämring noteras är det nödvändigt med snabb diagnos och behandling. Innan en neuroaxial intervention påbörjas ska läkaren överväga fördelen kontra risken hos de patienter som har en pågående behandling med antikoagulantia liksom hos de patienter som kommer att ges antikoagulantia som trombosprofylax.

För att minska potentiella risker för blödning i samband med användning av rivaroxaban under neuroaxial spinal/epiduralanestesi eller punktion, bör den farmakokinetiska profilen för rivaroxaban beaktas. Placering eller borttagning av en epiduralkateter eller lumbalpunktion lämpar sig bäst när den antikoagulerande effekten av rivaroxaban är beräknad som låg (se avsnitt 5.2).

Det ska gå minst 18 timmar efter den sista administreringen av rivaroxaban innan en epiduralkateter avlägsnas. Efter att katetern avlägsnats ska det gå minst 6 timmar innan nästa dos rivaroxaban administreras.

Om traumatisk punktion förekommer ska tillförseln av rivaroxaban skjutas upp i 24 timmar.

Doseringsrekommendationer före och efter invasiva procedurer och kirurgiska ingrepp med undantag för elektiv höft- och knäplastik

Om en invasiv procedur eller ett kirurgiskt ingrepp blir nödvändigt ska Rivaroxaban Accord 10 mg sättas ut minst 24 timmar innan ingreppet, om så är möjligt och baserat på läkarens kliniska bedömning.

Om ingreppet inte kan senareläggas bör den ökade risken för blödning vägas mot behovet av att genomföra ett akut ingrepp.

Rivaroxaban Accord bör sättas in så snart som möjligt efter en invasiv procedur eller ett kirurgiskt ingrepp under förutsättning att den kliniska situationen så tillåter och adekvat hemostas har uppnåtts enligt beslut av behandlande läkare (se avsnitt 5.2).

Äldre

Blödningsrisken kan öka med stigande ålder (se avsnitt 5.2).

Hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys och DRESS-syndrom, har rapporterats i samband med användning av rivaroxaban efter godkännandet för försäljning (se avsnitt 4.8). Störst risk för patienterna att utveckla dessa reaktioner tycks vara i ett tidigt skede av behandlingen. I de flesta fallen har reaktionerna inträffat under de första behandlingsveckorna. Behandling med rivaroxaban bör avbrytas om allvarliga hudutslag uppträder (t.ex. kraftiga utslag som sprider sig, med eller utan blåsbildning), eller vid något annat tecken på överkänslighet i samband med mukosala lesioner.

Information om hjälpämnen

Rivaroxaban Accord innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd ska inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

CYP3A4 och P-gp-hämmare

Samtidig administrering av rivaroxaban och ketokonazol (400 mg en gång dagligen) eller ritonavir (600 mg två gånger dagligen) ledde till en 2,6-faldig/2,5-faldig genomsnittlig ökning av AUC för rivaroxaban och en 1,7-faldig/1,6-faldig genomsnittlig ökning av C_{max} för rivaroxaban med signifikanta öknings effekter, vilket kan leda till en ökad risk för blödning. Användning av rivaroxaban rekommenderas därför inte hos patienter som erhåller samtidig systemisk behandling med azol-antimykotika såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol och posakonazol eller HIV-proteashämmare. Dessa aktiva substanser är kraftiga hämmare av såväl CYP3A4 som P-gp (se avsnitt 4.4).

Aktiva substanser som kraftigt hämmar endast en av elimineringsvägarna för rivaroxaban, antingen CYP3A4 eller P-gp, förväntas kunna öka plasmakoncentrationen av rivaroxaban i mindre utsträckning. Exempelvis gav klaritromycin (500 mg två gånger dagligen), ansedd som en kraftig hämmare av CYP3A4 och måttlig hämmare av P-gp, en 1,5-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,4-faldig ökning av C_{max} . Interaktionen med klaritromycin är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

Erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen), som måttligt hämmar CYP3A4 och P-gp, ledde till en 1,3-faldig ökning av genomsnittligt AUC och C_{max} för rivaroxaban. Interaktionen med erytromycin är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant.

Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen) till en 1,8-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6-faldig ökning av C_{max} jämfört med patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin till en 2,0-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6-faldig ökning av C_{max} jämfört med patienter med normal njurfunktion. Effekten av erytromycin är additiv till nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Flukonazol (400 mg en gång dagligen), som anses vara en måttlig hämmare av CYP3A4, gav en 1,4-faldig ökning av genomsnittligt AUC och en 1,3-faldig ökning av C_{max} för rivaroxaban. Interaktionen med flukonazol är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

Baserat på de begränsade kliniska data som finns tillgängliga för dronedaron bör samtidig administrering med rivaroxaban undvikas.

Antikoagulantia

Efter kombinerad administrering av enoxaparin (40 mg enkeldos) och rivaroxaban (10 mg enkeldos) observerades en tilläggs effekt på anti-faktor Xa-aktiviteten utan några ytterligare effekter på koagulationstester (PT, aPTT). Enoxaparin påverkade inte farmakokinetiken för rivaroxaban.

På grund av den ökade blödningsrisken ska försiktighet iakttas om patienter samtidigt behandlas med andra antikoagulantia (se avsnitt 4.3 och 4.4).

NSAID/trombocytaggregationshämmare

Ingen kliniskt relevant förlängning av blödningstiden iakttogs efter samtidig administrering av rivaroxaban (15 mg) och 500 mg naproxen. Trots detta kan det finnas personer med ett mera uttalat farmakodynamiskt svar.

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner iakttogs när rivaroxaban administrerades samtidigt med 500 mg acetylsalicylsyra.

Klopidogrel (300 mg bolusdos följt av 75 mg underhållsdos) visade inte någon farmakokinetisk interaktion med rivaroxaban (15 mg) men en relevant ökning av blödningstiden observerades hos en subpopulation av patienterna, utan att samtidigt påverka trombocytaggregationen, eller nivåerna av P-selektin- eller GPIIb-/IIIa-receptorer.

Försiktighet ska iakttas hos patienter som samtidigt behandlas med NSAID (inklusive acetylsalicylsyra) och trombocytaggregationshämmare eftersom dessa läkemedel vanligtvis ökar blödningsrisken (se avsnitt 4.4).

SSRI/SNRI

Liksom med andra antikoagulantia kan en ökad blödningsrisk föreligga vid samtidig användning av SSRI och SNRI på grund av deras rapporterade effekt på trombocyter. Vid samtidig användning i det kliniska programmet för rivaroxaban observerades numeriskt högre incidenser av större allvarlig samt icke-allvarlig kliniskt relevant blödning i alla behandlingsgrupper.

Warfarin

Vid byte av medicinering av patienter från vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0 – 3,0) till rivaroxaban (20 mg) eller från rivaroxaban (20 mg) till warfarin (INR 2,0 – 3,0) ökade protrombintiden/INR (Neoplastin) mer än additivt (INR-värden upp till 12 kan ses hos enskilda individer), medan effekten på aPTT, hämning av faktor Xa-aktivitet och endogen trombinpotential var additiva.

Om det är önskvärt att bestämma de farmakodynamiska effekterna av rivaroxaban under pågående byte av medicinering kan anti-faktor Xa-aktivitet, PiCT och Heptest användas eftersom dessa tester inte påverkas av warfarin. På den fjärde dagen efter den sista warfarindosen visade alla tester (inklusive PT, aPTT, hämning av faktor Xa-aktivitet och ETP) enbart effekten av rivaroxaban.

Om det är önskvärt att bestämma de farmakodynamiska effekterna av warfarin under pågående byte av medicinering kan bestämning av INR göras vid dalnivå (C_{trough}) av rivaroxaban (24 timmar efter föregående intag av rivaroxaban), eftersom detta test vid denna tidpunkt påverkas minimalt av rivaroxaban.

Ingen farmakokinetisk interaktion mellan warfarin och rivaroxaban har observerats.

CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering av rivaroxaban och den kraftiga CYP3A4-induceraren rifampicin ledde till en genomsnittlig minskning av AUC på cirka 50% för rivaroxaban och parallellt en minskning av den farmakodynamiska effekten. Samtidig användning av rivaroxaban och andra kraftiga CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesört (*Hypericum perforatum*)) kan också leda till reducerade plasmakoncentrationer av rivaroxaban. Därför ska samtidig administrering av kraftiga CYP3A4-inducerare undvikas om inte patienten kontrolleras noggrant för tecken och symtom på trombos.

Andra samtidigt pågående behandlingar

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner iakttogs när rivaroxaban administrerades samtidigt med midazolam (substrat av CYP3A4), digoxin (substrat av P-gp), atorvastatin (substrat av CYP3A4 och P-gp) eller omeprazol (protonpumpshämmare).

Rivaroxaban vare sig hämmar eller inducerar några viktiga CYP-isoformer såsom CYP3A4.

Ingen kliniskt relevant interaktion med föda iakttogs (se avsnitt 4.2).

Laboratorieparametrar

Koagulationsparametrar (t.ex. PT, aPTT, HepTest) påverkas som förväntat av rivaroxabans verkningsmekanism (se avsnitt 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerhet och effekt av rivaroxaban hos gravida kvinnor har inte fastställts. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). På grund av den potentiella reproduktionstoxiciteten, risken för blödning och evidens för att rivaroxaban passerar placenta, är rivaroxaban kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Kvinnor i fertil ålder ska undvika att bli gravida under pågående behandling med rivaroxaban.

Amning

Säkerhet och effekt av rivaroxaban hos ammande kvinnor har inte fastställts. Uppgifter från djur indikerar att rivaroxaban utsöndras i modersmjölk. Rivaroxaban är därför kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Beslut måste fattas om att antingen avsluta amningen eller sätta ut/avstå från behandling.

Fertilitet

Inga specifika studier med rivaroxaban har genomförts på människa för att utvärdera effekter på fertilitet. I en studie på manlig och kvinnlig fertilitet hos rätta sågs inga effekter (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rivaroxaban har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar såsom synkope (frekvens: mindre vanlig) och yrsel (frekvens: vanlig) har rapporterats (se avsnitt 4.8). Patienter som upplever dessa biverkningar ska inte framföra eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för rivaroxaban har utvärderats i tretton pivotala fas III-studier (se tabell 1).

Totalt 69 608 vuxna patienter i nitton fas III-studier och 488 pediatrika patienter i två fas II-studier och två fas III-studier exponerades för rivaroxaban.

Tabell 1: Antal patienter, total dygnsdos och maximal behandlingstid i vuxna och pediatrika fas III-studier

Indikation	Antal patienter*	Total dygnsdos	Maximal behandlingstid
Förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6 097	10 mg	39 dagar
Förebyggande av (VTE) hos medicinskt sjuka patienter	3 997	10 mg	39 dagar
Behandling av djup ventrombos (DVT), lungemboli (LE) och förebyggande av återkommande händelser	6 790	Dag 1 - 21: 30 mg Dag 22 och framåt: 20 mg Efter minst 6 månader: 10 mg eller 20 mg	21 månader
Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda och barn under 18 år efter	329	Kroppsviktsjusterad dos för att uppnå en exponering likartad	12 månader

Indikation	Antal patienter*	Total dygnsdos	Maximal behandlingstid
initiering av standard-antikoagulationsbehandling		den som observeras hos vuxna behandlade för DVT med 20 mg rivaroxaban en gång dagligen	
Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer	7 750	20 mg	41 månader
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter efter akut koronarsyndrom (AKS)	10 225	5 mg respektive 10 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller acetylsalicylsyra och klopido­grel eller tiklopidin	31 månader
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter med kranskär­lssjukdom/perifer kärlsjukdom	18 244	5 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller enbart 10 mg	47 månader
	3 256**	5 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra	42 månader

*Patienter som fått minst en dos rivaroxaban

**Från VOYAGER PAD-studien

De vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter som fick rivaroxaban var blödning (tabell 2) (se också avsnitt 4.4 och "Beskrivning av utvalda biverkningar" nedan) . De vanligast rapporterade blödningarna var näsblödning (4,5 %) och blödning i mag-tarmkanalen (3,8 %).

Tabell 2: Blödning* och anemi hos patienter exponerade för rivaroxaban i de avslutade vuxna och pediatrika fas III-studierna

Indikation	Blödning av alla slag	Anemi
Förebyggande av venös tromboemboli (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6,8 % av patienter	5,9 % av patienter
Förebyggande av venös tromboemboli hos medicinskt sjuka patienter	12,6 % av patienter	2,1 % av patienter
Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser	23 % av patienter	1,6 % av patienter
Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda och barn under 18 år efter initiering av standard-antikoagulationsbehandling	39,5 % av patienter	4,6 % av patienter
Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer	28 per 100 patientår	2,5 per 100 patientår
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter efter AKS	22 per 100 patientår	1,4 per 100 patientår
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter med kranskärlssjukdom /perifer kärlsjukdom	6,7 per 100 patientår	0,15 per 100 patientår **
	8,38 per 100 patientår [#]	0,74 per 100 patientår**** #

* Alla blödningshändelser samlas in, rapporteras och bedöms i alla rivaroxabanstudier.

** I COMPASS-studien är anemiincidensen låg på grund av att en selektiv metod att samla in biverkningar användes

*** En selektiv metod att samla in biverkningar användes

Från VOYAGER PAD-studien

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Frekvenserna av biverkningar rapporterade med rivaroxaban hos vuxna och pediatrika patienter sammanfattas i Tabell 3 nedan enligt klassificering av organsystem (i MedDRA) och frekvens.

Frekvenser definieras som:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 3: Alla biverkningar som rapporterats hos vuxna i samband med behandling i fas III-studier eller efter godkännandet för försäljning* samt hos barn i två fas II-studier och två fas III-studier

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				
Anemi (inkl. respektive laboratorieparameter)	Trombocytos (inkl. förhöjt trombocytvärde) ^A , trombocytopeni			
Immunsystemet				
	Allergisk reaktion, allergisk dermatit, angioödem och allergiskt ödem		Anafylaktiska reaktioner inkl. anafylaktisk chock	
Centrala och perifera nervsystemet				
Yrsel, huvudvärk	Cerebral och intrakraniell blödning, synkope			
Ögon				
Blödning från ögat (inkl. konjunktival-blödning)				
Hjärtat				
	Takykardi			
Blodkär				
Hypotoni, hematom				
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				
Epistaxis, hemoptys			Eosinofil pneumoni	
Magtarmkanalen				
Gingivalblödning, blödning i magtarmkanalen (inkl. rektalblödning), gastrointestinal- och buksmärta, dyspepsi, illamående, konstitution ^A , diarré, kräkning ^A	Muntorrhet			
Lever och gallvägar				
Förhöjning av transaminaser	Nedsatt leverfunktion, förhöjt bilirubin, förhöjt alkaliskt fosfat i blod ^A , förhöjt GGT ^A	Gulsot, förhöjning av konjugerat bilirubin (med eller utan samtidig ALAT-förhöjning), gallstas, hepatit (inkl. hepatocellulär skada)		

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad				
Klåda (inkl. sällsynta fall av generaliserad klåda), hudutslag, ekkymos, kutan och subkutan blödning	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, DRESS-syndrom	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				
Smärta i extremitet ^A	Hemartros	Muskelblödning		Kompartmentsyndrom sekundärt till blödning
Njurar och urinvägar				
Urogenitala blödningar (inkl. hematuri och menorragi ^B), försämrad njurfunktion (inkl. förhöjning av blodkreatinin, förhöjning av blodurea)				Njursvikt/akut njursvikt sekundärt till blödning tillräcklig för att orsaka hypoperfusion, antikoagulantier elaterad nefropati
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				
Feber ^A , perifert ödem, minskad allmän kraft och energi (inkl. trötthet, asteni)	Sjukdomskänsla (inkl. malaise)	Lokalt ödem ^A		
Undersökningar				
	Förhöjt LDH ^A , förhöjt lipas ^A , förhöjt amylas ^A			
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer				
Blödning efter ingrepp (inkl. postoperativ anemi och sårblödning), kontusion, sårsekret ^A		Vaskulärt pseudoaneurysm		

A: observerad vid förebyggande av VTE hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik

B: observerad vid behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser som mycket vanlig hos kvinnor <55 år

C: observerad som mindre vanlig vid förebyggande av aterotrombotiska händelser efter akut koronarsyndrom (efter perkutan koronarintervention)

* En i förväg specificerad selektiv metod att samla in biverkningar användes i valda fas III-studier. Incidensen av biverkningar ökade inte och inga nya biverkningar identifierades vid analys av dessa studier.

Beskrivning av utvalda biverkningar

På grund av den farmakologiska verkningsmekanismen kan användningen av rivaroxaban medföra en ökad risk för ockult eller oövert blödning från vilken vävnad eller vilket organ som helst, vilket kan resultera i posthemorragisk anemi. Tecken, symtom och svårighetsgrad (inkluderande dödlig utgång) varierar beroende på både lokalisering och graden eller omfattningen av blödningen och/eller anemin (se avsnitt 4.9 ”Åtgärder vid blödning”). I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (d.v.s.

epistaxis, gingival-, gastrointestinal- och urogenitalblödningar, inklusive onormal vaginal blödning eller kraftigare menstruationsblödning) och anemi mer frekvent under långtidsbehandling med rivaroxaban jämfört med VKA-behandling. I tillägg till adekvat klinisk uppföljning kan sålunda laboratorietestning av hemoglobin/hematokrit vara av värde för att upptäcka ockult blödning och kvantifiera den kliniska relevansen av overt blödning, om detta bedöms vara lämpligt. Risken för blödningar kan vara förhöjd hos vissa patientgrupper, t.ex. patienter med okontrollerad, allvarlig arteriell hypertoni och/eller med samtidig behandling som påverkar hemostasen (se avsnitt 4.4 ”Blödningsrisk”). Menstruationsblödningar kan intensifieras och/eller förlängas. Hemorragiska komplikationer kan yttra sig som svaghet, blekhet, yrsel, huvudvärk eller oförklarlig svullnad, dyspné och oförklarlig chock. I vissa fall, som konsekvens av anemi, har symtom på kardiell ischemi som bröstsmärta eller angina pectoris förekommit.

Kända sekundärkomplikationer till svår blödning, som kompartmentsyndrom och njursvikt på grund av hypoperfusion, eller antikoagulantirelaterad nefropati har rapporterats för rivaroxaban. Risken för en blödning ska därför övervägas vid utvärdering av tillståndet för alla antikoagulerade patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Sällsynta fall av överdosering upp till 1 960 mg har rapporterats. Vid överdosering ska patienten observeras noggrant med avseende på blödningskomplikationer eller andra biverkningar (se avsnittet ”Åtgärder vid blödning”). På grund av begränsad absorption förväntas en maximal effekt utan ytterligare ökning av den genomsnittliga exponeringen i plasma uppnås vid supratherapeutiska doser om 50 mg rivaroxaban eller mer.

Ett specifikt medel för reversering (andexanet alfa) som reverserar den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban finns tillgängligt (hänvisar till produktresumé för andexanet alfa).

Administrering av aktivt kol för att minska absorption kan övervägas vid fall av överdosering av rivaroxaban.

Åtgärder vid blödning

Om blödning inträffar hos en patient som får rivaroxaban bör nästa dos senareläggas eller behandlingen sättas ut efter behov. Rivaroxaban har en halveringstid på ca. 5-13 timmar (se avsnitt 5.2). Åtgärderna ska anpassas efter blödningens svårighetsgrad och lokalisering. Lämplig symtomatisk behandling kan ges efter behov, såsom mekanisk kompression (t.ex. för svår epistaxis), kirurgisk hemostas med procedurer för blödningskontroll, vätskeersättning och hemodynamiskt stöd, blodprodukter (packade röda blodkroppar eller färskfrusen plasma, beroende på den associerade anemin eller koagulopati) eller trombocyter.

Om blödning inte kan kontrolleras med ovanstående åtgärder kan antingen tillförsel av ett specifikt medel för reversering av faktor Xa-hämmare (andexanet alfa), som motverkar den farmakologiska effekten av rivaroxaban, eller ett specifikt prokoagulat medel, såsom protrombinkomplexkoncentrat (PCC), aktiverat protrombinkomplexkoncentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa), övervägas. Det finns dock för närvarande mycket begränsad erfarenhet av användning av dessa läkemedel hos personer som erhåller rivaroxaban. Rekommendationen är också baserad på begränsade icke-kliniska data. På grundval av det kliniska förloppet får avgöras om upprepade doser av faktor VIIa bör ges. Beroende på lokal tillgänglighet, bör konsultation av koagulationsexpert övervägas vid större blödningar (se avsnitt 5.1).

Protaminsulfat och K-vitamin förväntas inte påverka antikoagulationsaktiviteten hos rivaroxaban. Det finns begränsad erfarenhet av tranexamsyra och erfarenhet saknas av aminokapronsyra och aprotinin hos personer som erhåller rivaroxaban. Det finns varken någon vetenskaplig grund för fördelar eller någon erfarenhet av användning av systemisk hemostatika desmopressin hos personer som erhåller

rivaroxaban. På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas rivaroxaban inte vara dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia, direkta faktor Xa-hämmare, ATC-kod: B01AF01

Verkningsmekanism

Rivaroxaban är en ytterst selektiv direkt faktor Xa-hämmare med oral biotillgänglighet. Hämning av faktor Xa avbryter den inre och yttre vägen för blodkoagulationskaskaden, vilket hämmar både bildning av trombin och bildandet av trombi. Rivaroxaban hämmar inte trombin (aktiverad faktor II) och ingen effekt på trombocyterna har påvisats.

Farmakodynamiska effekter

Dosberoende hämning av faktor Xa-aktivitet har iakttagits hos människa. Protrombintiden (PT) påverkas av rivaroxaban på ett dosberoende sätt och har nära samband med plasmakoncentrationer (r-värde lika med 0,98) om Neoplastin används för analysen. Andra reagens ger andra resultat. PT-avläsningen ska göras i sekunder eftersom INR endast är kalibrerat och validerat för kumariner och inte kan användas för någon annan antikoagulant. Hos patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi varierade 5/95-percentilerna för PT (Neoplastin) 2–4 timmar efter tablettintag (dvs. vid tidpunkten för maximal effekt) från 13 till 25 sekunder (värdet före kirurgi var 12 till 15 sekunder). I en klinisk farmakologistudie av farmakodynamiken för rivaroxaban på friska, vuxna försökspersoner (n=22), utvärderades effekten av en dos (50 IU/kg) av två olika typer av PCC, en PCC med tre faktorer (faktor II, IX och X) och en PCC med fyra faktorer (faktor II, VII, IX och X). PCC med tre faktorer minskade medelvärdet av Neoplastin PT-värdet med cirka 1,0 sekund inom 30 minuter, jämfört med en minskning på cirka 3,5 sekunder hos PCC med fyra faktorer. I jämförelse hade PCC med tre faktorer totalt en kraftigare och snabbare effekt på förändringarna i den endogena trombingenereringen än PCC med fyra faktorer (se avsnitt 4.9).

Den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT) och HepTest förlängs också dosberoende. De rekommenderas dock inte för bedömning av den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban. I klinisk praxis finns det inget behov av att monitorera koagulationsparametrar under behandling med rivaroxaban. Mätning kan dock ske med för rivaroxaban kalibrerade kvantitativa anti-faktor-Xa-tester om detta är kliniskt indicerat (se avsnitt 5.2).

Klinisk effekt och säkerhet

Förebyggande av VTE hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik
Det kliniska programmet för rivaroxaban utformades för att påvisa rivaroxabans effekt vid förebyggande av VTE, dvs. proximal och distal djup ventrombos (DVT) samt lungembolism (PE) hos patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi i nedre extremiteterna. Mer än 9 500 patienter (7 050 för total höftledsplastik och 2 531 för total knäplastik) studerades i kliniska kontrollerade, randomiserade, dubbelblinda fas III-studier, det s.k. RECORD-programmet.

Rivaroxaban 10 mg en gång dagligen påbörjades inte tidigare än 6 timmar postoperativt och jämfördes med enoxaparin 40 mg en gång dagligen som påbörjades 12 timmar preoperativt.

I alla tre fas III-studierna (se tabell 4) minskade rivaroxaban signifikant frekvensen för total VTE (alla venografiskt detekterbara eller symtomatiska DVT, icke-fatal PE och dödsfall) och större VTE (proximal DVT, icke-fatal PE och VTE-relaterat dödsfall), som var de i förväg specificerade primära och viktigaste sekundära endpoints för effekt. Vidare var i samtliga tre studier frekvensen av symtomatiska VTE (symtomatisk DVT, icke-fatal PE, VTE-relaterat dödsfall) lägre hos rivaroxabanbehandlade patienter i jämförelse med patienter som behandlades med enoxaparin. Den huvudsakliga effektvariabeln för säkerhet, större blödning, visade jämförbara frekvenser för patienter som behandlades med rivaroxaban 10 mg jämfört med enoxaparin 40 mg.

Tabell 4: Effekt- och säkerhetsresultat från kliniska fas III-studier

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Studiepopulation	4 541 patienter som genomgick total höftledsplastik			2 509 patienter som genomgick total höftledsplastik			2 531 patienter som genomgick total knäplastik		
Behandlingsdos och duration efter kirurgi	Rivaroxaban 10 mg x 1 35 ±4 dagar	Enoxaparin 40 mg x 1 35 ±4 dagar	p	Rivaroxaban 10 mg x 1 35 ±4 dagar	Enoxaparin 40 mg x 1 12 ±2 dagar	P	Rivaroxaban 10 mg x 1 12 ±2 dagar	Enoxaparin 40 mg x 1 12 ±2 dagar	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
Större 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
Symtomatisk VTE	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Större blödningar	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

Analysen av de poolade resultaten av fas III-studierna bekräftade de uppgifter som erhöles i de enskilda studierna beträffande reduktion av total VTE, större VTE och symtomatisk VTE med rivaroxaban 10 mg en gång dagligen jämfört med enoxaparin 40 mg en gång dagligen.

Utöver fas III-programmet RECORD har efter godkännandet en icke-interventionell, öppen kohortstudie (XAMOS) utförts med 17413 patienter som genomgått större ortopedisk kirurgi av höft eller knä, för att jämföra rivaroxaban med annan farmakologisk trombosprofylax (standardbehandling) i verkliga livet. Symtomatisk VTE förekom hos 57 (0,6 %) patienter i rivaroxaban-gruppen (n=8778) och hos 88 (1,0 %) patienter i standardbehandlingsgruppen (n=8635; HR 0,63; 95 % KI: 0,43–0,91; säkerhetspopulation). Omfattande blödning förekom hos 35 (0,4 %) och 29 (0,3 %) av patienterna i rivaroxaban- respektive standardbehandlingsgruppen (HR 1,10; 95 % KI: 0,67–1,80). Resultaten överensstämmer således med resultaten från de pivotala randomiserade studierna.

Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande DVT och LE

Det kliniska programmet för rivaroxaban utformades för att påvisa rivaroxabans effekt vid initial och fortsatt behandling av akut DVT och LE och förebyggande av återkommande händelser.

Över 12 800 patienter studerades i fyra randomiserade kontrollerade fas III-studier (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension och Einstein Choice). Dessutom gjordes en på förhand specificerad poolad analys av Einstein DVT- och Einstein PE-studierna. Den sammanlagda kombinerade behandlingstiden i alla studierna var upp till 21 månader.

I Einstein DVT studerades 3 449 patienter med akut DVT vid behandling av DVT och förebyggande av återkommande DVT och LE (patienter med symtomatisk LE exkluderades från studien).

Behandlingens längd var 3, 6 eller 12 månader och avgjordes av prövaren.

Under de första tre veckornas behandling av akut DVT gavs 15 mg rivaroxaban två gånger dagligen. Detta följdes av 20 mg rivaroxaban en gång dagligen.

I Einstein PE studerades 4 832 patienter med akut LE vid behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE. Behandlingens längd var 3, 6 eller 12 månader och avgjordes av prövaren.

Under de första tre veckornas behandling av akut LE gavs 15 mg rivaroxaban två gånger dagligen. Detta följdes av 20 mg rivaroxaban en gång dagligen.

I både Einstein DVT- och Einstein PE-studien, bestod jämförelsebehandlingen av enoxaparin givet i minst 5 dagar i kombination med behandling med vitamin K-antagonist tills PT/INR nådde terapeutiskt intervall ($\geq 2,0$). Behandlingen fortsattes med vitamin K-antagonist som dosjusterades för att bibehålla PT/INR-värdet inom det terapeutiska intervallet 2,0-3,0.

I Einstein Extension studerades 1 197 patienter med DVT eller LE för förebyggande av återkommande DVT och LE. Behandlingstidens längd var ytterligare 6 eller 12 månader hos patienter som hade genomgått 6 till 12 månaders behandling för venös tromboembolism och avgjordes av prövaren. Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfördes med placebo.

Einstein DVT, PE och Extension använde sig av samma på förhand definierade primära och sekundära effektmått. Det primära effektmåttet var symtomatisk återkommande VTE, vilket definierades som kombinationen av återkommande DVT, dödlig eller icke-dödlig LE. Det sekundära effektmåttet definierades som kombinationen av återkommande DVT, icke-dödlig DVT och död av alla orsaker.

I Einstein Choice studerades 3 396 patienter med bekräftad symtomatisk DVT och/eller LE som avslutat 6-12 månaders antikoagulationsbehandling för förebyggande av dödlig LE eller icke-dödlig symtomatisk återkommande DVT eller LE. Patienter med en indikation för fortsatt antikoagulationsbehandling i terapeutisk dos uteslöts ur studien. Behandlingstiden var upp till 12 månader beroende på det individuella randomiseringsdatumet (median: 351 dagar). Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen och rivaroxaban 10 mg en gång dagligen jämfördes med 100 mg acetylsalicylsyra en gång dagligen.

Det primära effektmåttet var symtomatisk återkommande VTE, vilket definierades som kombinationen av återkommande DVT, dödlig eller icke-dödlig LE.

Einstein DVT-studien (se tabell 5) visade att rivaroxaban var likvärdig (non-inferior) med enoxaparin/VKA avseende det primära effektmåttet ($p < 0,0001$ (test för non-inferiority); riskkvot: 0,680 (0,443-1 042), $p = 0,076$ (test för superiority)). Den på förhand specificerade sammantagna kliniska nyttan (primärt effektmått plus större blödning) rapporterades med en riskkvot på 0,67 ((95 % konfidensintervall: 0,47-0,95), nominellt p-värde $p = 0,027$) till förmån för rivaroxaban. INR-värdena var inom terapeutiskt intervall i genomsnitt 60,3 % av tiden för studiens genomsnittliga behandlingstid på 189 dagar, och 55,4 %, 60,1 % och 62,8 % av tiden i grupperna med en planerad behandlingstid på 3, 6 respektive 12 månader. I gruppen som fick enoxaparin/VKA sågs inget tydligt samband mellan genomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid inom terapeutiskt intervall på 2,0-3,0) på centernivå i jämnstora tertiler och incidensen av återkommande VTE (p -värde $= 0,932$ för interaktion). I den högsta tertilen baserat på center var riskkvoten för rivaroxaban jämfört med warfarin 0,69 (95 % konfidensintervall: 0,35-1,35).

Incidensen för det primära säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) såväl som det sekundära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) var likartad i bägge behandlingsgrupperna.

Tabell 5: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein DVT

Studiepopulation	3 449 patienter med symtomatisk akut djup ventrombos	
Behandlingsdos och -längd	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 eller 12 månader N=1 731	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 eller 12 månader N=1 718
Symtomatisk återkommande VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symtomatisk återkommande LE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symtomatisk återkommande DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symtomatisk LE och DVT	1 (0,1 %)	0
Dödlig LE/död där LE inte kan uteslutas	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Allvarlig blödning	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) Rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen i tre veckor följt av 20 mg en gång dagligen

b) Enoxaparin i minst 5 dagar överlappat med och följt av VKA

* $p < 0,0001$ (non-inferiority visavi en på förhand definierad riskkvot på 2,0); riskkvot: 0,680 (0,443-1,042), $p=0,076$ (superiority)

Einstein PE-studien (se tabell 6) visade att rivaroxaban var likvärdig (non-inferior) med enoxaparin/VKA avseende det primära effektmåttet ($p=0,0026$ (test för non-inferiority); riskkvot: 1,123 (0,749-1,684)). Den på förhand specificerade sammantagna kliniska nyttan (primärt effektmått plus större blödning) rapporterades med en riskkvot på 0,849 ((95 % konfidensintervall: 0,633-1,139), nominellt p -värde $p=0,275$). INR-värdena var inom terapeutiskt intervall i genomsnitt 63 % av tiden för studiens genomsnittliga behandlingstid på 215 dagar, och 57 %, 62 % och 65 % av tiden i grupperna med en planerad behandlingstid på 3, 6 respektive 12 månader. I gruppen som fick enoxaparin/VKA sågs inget tydligt samband mellan genomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid inom terapeutiskt intervall på 2,0-3,0) på centernivå i jämnstora tertiler och incidensen av återkommande VTE (p -värde =0,082 för interaktion). I den högsta tertilen baserat på center var riskkvoten för rivaroxaban jämfört med warfarin 0,642 (95 % konfidensintervall: 0,277-1,484).

Incidensen för det primära säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) var något lägre i rivaroxabangruppen (10,3 % (249/2412)) än i enoxaparin/VKA-gruppen (11,4 % (274/2405)). Incidensen av det sekundära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) var lägre i rivaroxabangruppen (1,1 % (26/2412)) än i enoxaparin/VKA-gruppen (2,2 % (52/2405)) med en riskkvot på 0,493 (95 % konfidensintervall: 0,308-0,789).

Tabell 6: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein PE

Studiepopulation	4 832 patienter med symtomatisk akut lungemboli	
Behandlingsdos och -längd	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 eller 12 månader N=2 419	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 eller 12 månader N=2 413
Symtomatisk återkommande VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symtomatisk återkommande LE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symtomatisk återkommande DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symtomatisk LE och DVT	0	2 (<0,1 %)
Dödlig LE/död där LE inte kan uteslutas	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Allvarlig blödning	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen i tre veckor följt av 20 mg en gång dagligen

b) Enoxaparin i minst 5 dagar, överlappat med och följt av VKA

* $p < 0,0026$ (non-inferiority visavi en på förhand definierad riskkvot på 2,0); riskkvot: 1,123 (0,749-1,684)

En på förhand specificerad poolad analys av utfallet av Einstein DVT- och Einstein PE-studierna gjordes (se tabell 7).

Tabell 7: Effekt- och säkerhetsresultat från poolad analys av fas III Einstein DVT och Einstein PE

Studiepopulation	8 281 patienter med symtomatisk akut djup ventrombos eller lungemboli	
Behandlingsdos och -längd	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 eller 12 månader N=4 150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 eller 12 månader N=4 131
Symtomatisk återkommande VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symtomatisk återkommande LE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symtomatisk återkommande DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symtomatisk LE och DVT	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
Dödlig LE/död där LE inte kan uteslutas	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Allvarlig blödning	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

a) Rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen i tre veckor följt av 20 mg en gång dagligen

b) Enoxaparin i minst 5 dagar, överlappat med och följt av VKA

* $p < 0,0001$ (non-inferiority visavi en på förhand definierad riskkvot på 1,75); riskkvot: 0,886 (0,661-1,186)

Den på förhand specificerade sammantagna kliniska nyttan (primärt effektmått plus allvarlig blödning) för den poolade analysen rapporterades med en riskkvot på 0,771 ((95 % konfidensintervall: 0,614-0,967), nominellt p-värde p = 0,0244).

I Einstein Extension-studien (se tabell 8) var rivaroxaban överlägsen placebo avseende primära och sekundära effektmått. För det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) sågs en icke-signifikant numeriskt högre incidens för patienter som behandlades med rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med placebo. För det sekundära säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) sågs högre incidens för patienter som behandlades med rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med placebo.

Tabell 8: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein Extension

Studiepopulation	1 197 patienter, fortsatt behandling och förebyggande av återkommande venös tromboembolism	
Behandlingsdos och -längd	Rivaroxaban ^{a)} 6 eller 12 månader N=602	Placebo 6 eller 12 månader N=594
Symtomatisk återkommande VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symtomatisk återkommande LE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symtomatisk återkommande DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Dödlig LE/död där LE inte kan uteslutas	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Allvarlig blödning	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Kliniskt relevant icke-allvarlig blödning	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen

* p < 0,0001 (superiority), riskkvot: 0,185 (0,087-0,393)

I Einstein Choice-studien (se tabell 9) var både rivaroxaban 20 mg och 10 mg överlägsna 100 mg acetylsalicylsyra avseende det primära effektmåttet. Det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) var likartad för patienter behandlade med rivaroxaban 20 mg och 10 mg en gång dagligen jämfört med 100 mg acetylsalicylsyra.

Tabell 9: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein Choice

Studiepopulation	3 396 patienter fortsatt förebyggande av återkommande venös tromboembolism		
Behandlingsdos	Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen N=1 107	Rivaroxaban 10 mg en gång dagligen N=1 127	Acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=1 131
Behandlingstid, median [interkvartilintervall]	349 [189-362] dagar	353 [190-362] dagar	350 [186-362] dagar
Symtomatisk återkommande VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symtomatisk återkommande LE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symtomatisk återkommande DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Dödlig LE/död där LE inte kan uteslutas	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symtomatisk återkommande VTE, hjärtinfarkt, stroke eller icke-CNS systemisk embolism	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Allvarlig blödning	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Kliniskt relevant icke-allvarlig blödning	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symtomatisk återkommande VTE eller allvarlig blödning (slutlig kliniskt nytta)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* p<0,001(superiority) rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,34 (0,20-0,59)

** p<0,001 (superiority) rivaroxaban 10 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,26 (0,14-0,47)

⁺ Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominellt)

⁺⁺ Rivaroxaban 10 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominellt)

Utöver fas III-programmet EINSTEIN har en prospektiv, icke-interventions, öppen kohortstudie (XALIA) genomförts med central adjudicering av händelser såsom återkommande VTE, allvarliga blödningar och död. 5 142 patienter med akut DVT inkluderades i studien för att undersöka den långsiktiga säkerheten för rivaroxaban jämfört med standard-antikoagulationsbehandling i klinisk praxis. Andelen allvarliga blödningar, återkommande VTE samt alla dödsorsaker för rivaroxaban var 0,7 %, 1,4 % respektive 0,5 %. Det fanns skillnader i patienters baslinjedata som inkluderade ålder, cancer och njurfunktion. En fördefinierad så kallad stratifierad propensity score analys användes för att justera för uppmätta skillnader i baslinjedata. Kvarvarande störfaktorer kan dock, trots detta, påverka resultatet. Justerade riskkvoter användes för att jämföra rivaroxaban och standardbehandling avseende allvarliga blödningar, återkommande VTE samt alla dödsorsaker. Riskkvoterna var 0,77 (95 % KI 0,40-1,50), 0,91 (95 % KI 0,54-1,54) respektive 0,51 (95 % KI 0,24-1,07).

Dessa resultat hos patienter som observerades i klinisk praxis överensstämmer med den fastställda säkerhetsprofilen för denna indikation.

I en icke-interventionell studie, som efter godkännandet för försäljning utfördes på över 40 000 patienter utan cancer i anamnesen från fyra länder, ordinerades rivaroxaban för behandling eller förebyggande av DVT och LE. Händelsefrekvenserna per 100 patientår för symtomatiska/kliniskt synbara VTE-händelser/tromboemboliska händelser som ledde till sjukhusinläggning varierade mellan 0,64 (95 % KI 0,40-0,97) i Storbritannien och 2,30 (95 % KI 2,11-2,51) i Tyskland. Blödning som ledde till sjukhusinläggning uppkom med händelsefrekvenser per 100 patientår på 0,31 (95 % KI 0,23-0,42) för intrakraniell blödning, 0,89 (95 % KI 0,67-1,17) för gastrointestinal blödning, 0,44 (95 % KI 0,26-0,74) för urogenital blödning och 0,41 (95 % KI 0,31-0,54) för andra blödningar.

Patienter med trippelpositivt antifosfolipidsyndrom av högrisktyp

I en randomiserad, av prövaren sponsrad, öppen multicenterstudie med blindad bedömning av effektmått jämfördes rivaroxaban med warfarin hos patienter med befintlig eller tidigare trombos, som har fått diagnosen antifosfolipidsyndrom och löper hög risk för tromboemboliska händelser (positiva för alla tre antifosfolipidtester: lupus antikoagulans, antikardiolipin-antikroppar och anti-beta 2-glykoprotein I-antikroppar). Prövningen avbröts i förtid efter registrering av 120 patienter, till följd av ett överskott av händelser bland patienterna i rivaroxaban-armen. Genomsnittlig uppföljning var 569 dagar. 59 patienter randomiserades till rivaroxaban 20 mg (15 mg för patienter med kreatininclearance (CrCl) < 50 ml/min) och 61 till warfarin (INR 2,0–3,0). Tromboemboliska händelser uppträdde hos 12 % av patienterna som randomiserades till rivaroxaban (4 ischemiska stroke och 3 hjärtinfarkter). Inga händelser rapporterades hos patienterna som randomiserades till warfarin. Större blödningar uppträdde hos 4 patienter (7 %) i rivaroxaban-gruppen och 2 patienter (3 %) i warfarin-gruppen.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller rivaroxaban för alla grupper av den pediatrika populationen för förebyggande av tromboemboliska händelser (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Rivaroxaban absorberas snabbt, varvid maximala koncentrationer (C_{max}) uppnås 2–4 timmar efter tablettintag.

Den orala absorptionen av rivaroxaban är nästan fullständig och den orala biotillgängligheten är hög (80 – 100%) för en dos på en tablett á 2,5 mg och 10 mg, oavsett om dosen intas på fastande mage eller i samband med föda. Intag tillsammans med föda påverkar inte AUC eller C_{max} för rivaroxaban vid dosen 2,5 mg och 10 mg. Rivaroxaban 2,5 mg och 10 mg tabletter kan tas med eller utan föda. Rivaroxabans farmakokinetik är i det närmaste linjär upp till 15 mg en gång dagligen. Vid högre doser av rivaroxaban ses en upplösningsbegränsad absorption med minskad biotillgänglighet och minskad absorptionshastighet vid ökad dos. Detta är mer tydligt vid fastande tillstånd än tillståndet efter föda. Variabiliteten i farmakokinetiken för rivaroxaban är måttlig med en interindividuell variabilitet (CV%) som sträcker sig från 30% till 40%, med undantag för dagen då ingreppet görs och påföljande dag, då variabiliteten i exponering är hög (70%).

Absorptionen av rivaroxaban är beroende av platsen för dess frisättning i mag-tarmkanalen. En minskning på 29 % och 56 % av AUC och C_{max} jämfört med tablett rapporterades när rivaroxabangranulat frisattes i den proximala tunntarmen. Exponeringen minskar ytterligare när rivaroxaban frisätts i den distala tunntarmen eller colon ascendens. Administrering av rivaroxaban distalt om magsäcken bör således undvikas eftersom det kan leda till nedsatt absorption och tillhörande rivaroxabanexponering.

Biotillgängligheten (AUC och C_{max}) var jämförbar för 20 mg rivaroxaban administrerat oralt som en krossad tablett blandad med äppelmos, eller upplöst i vatten, och administrering via en magsond följt av en flytande måltid, jämfört med en hel tablett. Med tanke på den förutsägbara dosproportionerliga

farmakokinetiska profilen för rivaroxaban kan resultaten för biotillgänglighet från den här studien troligtvis appliceras på lägre doser av rivaroxaban.

Distribution

Plasmaproteinbindningen hos människa är hög, cirka 92% till 95% med huvudsaklig bindning till serumalbumin. Distributionsvolymen är måttlig, varvid V_{ss} är cirka 50 liter.

Metabolism och eliminering

Av tillförd dos rivaroxaban undergår ca två tredjedelar metabolisk nedbrytning, varav hälften därefter elimineras renalt och hälften via faeces. Den sista tredjedelen av tillförd dos utsöndras direkt via njurarna som oförändrad aktiv substans i urinen, huvudsakligen genom aktiv renal sekretion. Rivaroxaban metaboliseras via CYP3A4, CYP2J2 och CYP-oberoende mekanismer. Oxidativ nedbrytning av morfolinondelen och hydrolys av amidbindningarna är de huvudsakliga ställena för biotransformation. Baserat på *in vitro*-undersökningar är rivaroxaban ett substrat för transportproteinerna P-gp (P-glycoprotein) och Bcrp (breast cancer resistance protein). Oförändrat rivaroxaban är den viktigaste föreningen i human plasma utan att några viktigare eller aktiva cirkulerande metaboliter förekommer. Med ett systemiskt clearance på omkring 10 l/h kan rivaroxaban klassificeras som en substans med lågt clearance. Efter intravenös administrering av 1 mg är eliminationshalveringstiden ungefär 4,5 timmar. Efter oral administrering begränsas elimineringen av absorptionshastigheten. Eliminering från plasma sker med terminala halveringstider på 5 till 9 timmar hos unga personer och med terminala halveringstider på 11 till 13 timmar hos äldre.

Särskilda populationer

Kön

Det fanns inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik och farmakodynamik mellan manliga och kvinnliga patienter.

Äldre

Äldre patienter visade högre plasmakoncentrationer än yngre patienter med genomsnittliga AUC-värden omkring 1,5-faldigt högre, huvudsakligen på grund av reducerad total clearance och njurclearance. Ingen dosjustering är nödvändig.

Olika viktkategorier

Extrema kroppsvikter (<50 kg eller >120 kg) hade endast en liten inverkan på plasmakoncentrationer av rivaroxaban (mindre än 25 %). Ingen dosjustering är nödvändig.

Interetniska skillnader

Inga kliniskt relevanta interetniska skillnader bland kaukasiska, afroamerikanska, latinamerikanska, japanska eller kinesiska patienter iakttogs beträffande farmakokinetiken och farmakodynamiken för rivaroxaban.

Nedsatt leverfunktion

Cirrotiska patienter med lätt nedsatt leverfunktion (klassificerade som Child Pugh A) uppvisade endast mindre förändringar i farmakokinetiken för rivaroxaban (1,2-faldig ökning av rivaroxaban AUC i genomsnitt), nästan jämförbara med deras matchade friska kontrollgrupp. Hos cirrotiska patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (klassificerad som Child Pugh B) ökade genomsnittligt AUC för rivaroxaban signifikant 2,3-faldigt i jämförelse med friska frivilliga. Obundet AUC ökade 2,6-faldigt. Dessa patienter hade även en minskad renal elimination av rivaroxaban, i likhet med patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Det finns inga data på patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Hämmningen av faktor Xa-aktivitet ökade med en faktor på 2,6 hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion i jämförelse med friska frivilliga. Förlängning av PT ökade på samma sätt med en faktor på 2,1. Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion var känsligare för rivaroxaban vilket resulterade i ett brantare PK/PD-förhållande mellan koncentration och PT.

Rivaroxaban är kontraindicerat hos patienter med leversjukdom förknippad med koagulopati och en kliniskt relevant blödningsrisk, inkluderande cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Det fanns en ökning av rivaroxabanexponeringen som motsvaras av minskningen i njurfunktion vid bedömning genom mätningar av kreatininclearance. Hos personer med lätt (kreatininclearance 50–80 ml/min), måttligt (kreatininclearance 30–49 ml/min) och svårt (kreatininclearance 15–29 ml/min) nedsatt njurfunktion var plasmakoncentrationerna för rivaroxaban (AUC) 1,4-, 1,5- respektive 1,6-faldigt förhöjda. Motsvarande öknings av de farmakodynamiska effekterna var mera uttalade. Hos personer med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion var den totala inhibitionen av faktor Xa-aktiviteten förhöjd med en faktor 1,5, 1,9 respektive 2,0 jämfört med friska frivilliga. Förlängningen av PT ökade på liknande sätt med en faktor 1,3, 2,2 respektive 2,4. Det finns inga tillgängliga data från patienter med kreatininclearance <15 ml/min.

På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas rivaroxaban inte vara dialyserbart.

Användning hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte. Rivaroxaban bör användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15–29 ml/min (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska data hos patienter

Hos patienter som fick 10 mg rivaroxaban en gång dagligen för att förebygga VTE var det geometriska medelvärde av koncentrationen (90% prediktionsintervall) 2–4 timmar respektive ca. 24 timmar efter dosintag (vilket ungefärligen motsvarar maximala och minimala koncentrationer under doseringsintervallet) 101 (7 – 273) respektive 14 (4 – 51) mikrog/l.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Det farmakokinetiska/farmakodynamiska (PK/PD) förhållandet mellan plasmakoncentrationen för rivaroxaban och flera farmakodynamiska parametrar (hämning av faktor Xa, PT, aPTT, Heptest) har utvärderats efter administrering av varierande doser (5–30 mg två gånger dagligen). Förhållandet mellan rivaroxabankoncentrationen och faktor Xa-aktiviteten beskrevs bäst av en $E_{\max}$ -modell. För PT beskrevs data generellt bättre av den linjära intercept-modellen. Beroende på de olika PT-reagens som använts varierade lutningen avsevärt. När Neoplastin PT användes var baslinjen för PT ungefär 13 s och lutningen var omkring 3 till 4 s/(100 mikrog/l). Resultaten från PK/PD-analyserna från fas II och III överensstämde med de data som fastställdes hos friska frivilliga. Baslinjen för faktor Xa och PT påverkades hos patienter av kirurgin, vilket resulterade i en skillnad i lutningen för koncentration-PT mellan dagen efter kirurgi och steady state.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt har inte fastställts för indikationen primärt förebyggande av VTE för barn och ungdomar upp till 18 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet (enstaka dosering) fototoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och juvenil toxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Effekten som observerats vid allmäntoxicitetsstudier (upprepad dosering) förklaras huvudsakligen av den uttalade farmakodynamiska aktiviteten hos rivaroxaban. Hos råttor har man vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer sett en ökning av plasmanivåerna IgG och IgA.

Hos råttor sågs inte några effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet relaterad till den farmakologiska verkningsmekanismen hos rivaroxaban (t.ex. blödningskomplikationer). Embryo-fetal toxicitet (post-implantal förlust, fördröjd/progressiv benbildning, multipla svagt färgade hepatiska fläckar) och en ökad förekomst av vanliga missbildningar och placentala förändringar har observerats vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer. I pre- och postnatale studier på råttor sågs minskad livsduglighet hos avkomman vid doser som var toxiska för mödrarna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Kroskarmellosnatrium (E468)
Natriumlaurilsulfat (E487)
Hypromellos 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Cellulosa, mikrokristallin (E460)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)
Magnesiumstearat (E572)

Filmdragering

Makrogol 4000 (E1521)
Hypromellos 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Krossade tabletter

Krossade rivaroxaban-tabletter är stabila i vatten och i äppelmos i upp till 4 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klart PVC/aluminiumblister i kartong med 5, 10, 14, 28, 30, 98 eller 100 filmdragerade tabletter samt perforerat endosblister i kartong med 10 x 1 eller 100 x 1 filmdragerade tabletter.
HDPE-burk med vitt opakt barnskyddande polypropenlock och induktionsförsegling.
Förpackningsstorlek: 30 eller 90 filmdragerade tabletter.
HDPE-burk med vitt opakt skruvlock av polypropen och induktionsförsegling.
Förpackningsstorlek: 500 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Krossning av tabletter

Rivaroxaban-tabletter kan krossas och suspenderas i 50 ml vatten och administreras via en nasogastrisk sond eller en näringssond efter att sondens placering i magsäcken bekräftats. Sonden ska därefter spolats med vatten. Eftersom rivaroxabanabsorption beror på den aktiva substansens frisättningsställe, ska administrering av rivaroxaban distalt om magsäcken undvikas, eftersom detta

kan orsaka reducerad absorption och därmed reducerad exponering för den aktiva substansen.
Sondmatning är inte nödvändig direkt efter administrering av 10 mg-tabletterna.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1488/012-023

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 november 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDELST NAMN

Rivaroxaban Accord 15 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 15 mg rivaroxaban.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 20,920 mg laktos (som monohydrat), se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Röda, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter, cirka 5,00 mm i diameter, präglade med ”IL” på ena sidan och ”2” på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer med en eller flera riskfaktorer, såsom hjärtsvikt, hypertoni, ålder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack.

Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE), och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna. (Se avsnitt 4.4 avseende hemodynamiskt instabila patienter med lungemboli).

Pediatrisk population

Behandling av venös tromboembolism (VTE) och förebyggande av återkommande VTE hos barn och ungdomar under 18 år som väger från 30 kg till 50 kg efter minst 5 dagars initial parenteral antikoagulationsbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna

Rekommenderad dos är 20 mg en gång dagligen, vilket också är den rekommenderade maxdosen.

Rivaroxaban Accord är avsett för långtidsbehandling under förutsättning att nyttan av att förebygga stroke och systemisk embolism överväger risken för blödning (se avsnitt 4.4).

Om en dos glöms ska patienten ta Rivaroxaban Accord omedelbart och fortsätta följande dag som tidigare med en tablett dagligen. Dosen ska inte fördubblas under en och samma dag för att kompensera för en glömd dos.

Behandling av DVT, behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna
 Rekommenderad dos för initial behandling av akut DVT eller LE är 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna, följt av 20 mg en gång dagligen för fortsatt behandling och förebyggande av återkommande DVT och LE.

Kort behandlingstid (minst 3 månader) ska övervägas hos patienter med DVT eller LE utlöst av större övergående riskfaktorer (dvs. nyligen genomgången större operation eller trauma). Längre behandlingstid ska övervägas hos patienter med DVT eller LE utlöst av andra faktorer än större övergående riskfaktorer, DVT eller LE utan utlösande faktorer eller återkommande DVT eller LE.

När förlängd profylax av återkommande DVT och LE är indicerat (efter att minst 6 månaders behandling av DVT eller LE har avslutats) är rekommenderad dos 10 mg en gång dagligen. Hos patienter som anses ha hög risk för DVT eller LE, såsom de med komplicerade komorbiditeter, eller som har utvecklat återkommande DVT eller LE på förlängd profylax med rivaroxaban 10 mg en gång dagligen, ska rivaroxaban 20 mg en gång dagligen övervägas.

Behandlingslängden och dosvalet ska anpassas individuellt efter noggrann bedömning av nyttan av behandling jämfört med risken för blödning (se avsnitt 4.4).

	Tidsperiod	Doseringsschema	Total dygnsdos
Behandling och förebyggande av återkommande DVT och LE	Dag 1-21	15 mg två gånger dagligen	30 mg
	Dag 22 och framåt	20 mg en gång dagligen	20 mg
Förebyggande av återkommande DVT och LE	Efter att minst 6 månaders behandling av DVT eller LE har avslutats	10 mg en gång dagligen eller 20 mg en gång dagligen	10 mg eller 20 mg

För att underlätta doseringsbytet för behandling av DVT/LE från 15 mg till 20 mg efter dag 21 finns för de fyra första veckorna en upptrappningsförpackning av Rivaroxaban Accord tillgänglig.

Om en dos glöms under behandlingsfasen med 15 mg två gånger dagligen (dag 1 - 21) ska patienten ta Rivaroxaban Accord omedelbart för att säkerställa intag av 30 mg rivaroxaban dagligen. I detta fall kan två 15 mg tabletter tas samtidigt. Följande dag ska patienten fortsätta med det vanliga intaget av 15 mg två gånger dagligen som rekommenderat.

Om en dos glöms under behandlingsfasen med en tablett dagligen, ska patienten ta Rivaroxaban Accord omedelbart och fortsätta följande dag som tidigare med en tablett dagligen. Dosen ska inte fördubblas under en och samma dag för att kompensera för en glömd dos.

Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos barn och ungdomar

Behandling med Rivaroxaban Accord hos barn och ungdomar under 18 år ska påbörjas efter minst 5 dagars initial parenteral antikoagulationsbehandling (se avsnitt 5.1).

Dosen för barn och ungdomar beräknas utifrån kroppsvikt.

- Kroppsvikt från 30 kg till 50 kg:
 en dos på 15 mg rivaroxaban en gång dagligen rekommenderas. Detta är den maximala dygnsdosen.
- Kroppsvikt 50 kg eller mer:
 en dos på 20 mg rivaroxaban en gång dagligen rekommenderas. Detta är den maximala dygnsdosen.
- För patienter med en kroppsvikt under 30 kg, läs produktresuméerna till andra marknadsförda läkemedel som innehåller rivaroxaban granulat till oral suspension.

Ett barns vikt ska övervakas och dosen ses över regelbundet. Detta för att säkerställa att en terapeutisk dos bibehålls. Dosjusteringar ska endast utföras om kroppsvikten ändras.

Behandlingen ska fortsätta i minst 3 månader hos barn och ungdomar. Behandling kan förlängas upp till 12 månader om kliniskt behov föreligger. Det finns inga data tillgängliga från barn som stödjer en dosminskning efter 6 månaders behandling. Nyttå-riskförhållandet för fortsatt behandling efter 3 månader ska utvärderas på individuell basis där risken för återkommande trombos vägs mot den potentiella blödningsrisken.

Om en dos glöms ska den glömda dosen tas så snart som möjligt efter att man blivit varse om detta, men endast samma dag. Om detta inte är möjligt ska patienten hoppa över dosen och fortsätta med nästa ordinerade dos. Patienten ska inte ta två doser för att kompensera för en glömd dos.

Byte från vitamin K-antagonister (VKA) till rivaroxaban

- Förebyggande av stroke och systemisk embolism:
VKA-behandling ska avslutas och behandling med Rivaroxaban Accord påbörjas när internationellt normaliserat ratio (INR) är $\leq 3,0$.
- Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser hos vuxna samt behandling av VTE och förebyggande av återkommande händelser hos pediatrika patienter:
VKA-behandling ska avslutas och behandling med Rivaroxaban Accord påbörjas när INR är $\leq 2,5$.

Då patienter byter från VKA till rivaroxaban kommer INR-värdet att vara falskt förhöjt efter intag av rivaroxaban. INR är inte en valid metod för att bestämma den antikoagulatoriska effekten av rivaroxaban och ska därför inte användas (se avsnitt 4.5).

Byte från rivaroxaban till vitamin K-antagonister (VKA)

Det finns en risk för otillräcklig antikoagulation vid byte från rivaroxaban till VKA. Kontinuerlig adekvat antikoagulation måste säkerställas vid varje byte till ett alternativt antikoagulantium. Det bör noteras att rivaroxaban kan bidra till ett förhöjt INR-värde.

Hos patienter som byter från rivaroxaban till VKA ska VKA ges samtidigt tills INR är $\geq 2,0$.

Under de två första dagarna av övergångsperioden ska vanlig startdosering av VKA ges, följd av VKA-dosering baserat på INR-bestämning. Så länge patienten står på både rivaroxaban och VKA bör INR inte testas tidigare än 24 timmar efter den föregående dosen av rivaroxaban, men före nästa dos. När behandling med Rivaroxaban Accord har avslutats kan INR bestämmas med tillförlitlighet minst 24 timmar efter den sista dosen (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Pediatrika patienter:

Barn som byter från Rivaroxaban Accord till VKA ska fortsätta med Rivaroxaban Accord i 48 timmar efter den första dosen VKA. Efter 2 dagars samtidig administrering ska ett INR-värde kontrolleras före nästa planerade dos Rivaroxaban Accord. Det rekommenderas att fortsätta med samtidig administrering av Rivaroxaban och VKA tills INR är $\geq 2,0$. När behandling med Rivaroxaban Accord har avslutats kan INR bestämmas med tillförlitlighet minst 24 timmar efter den sista dosen (se ovan och avsnitt 4.5).

Byte från parenterala antikoagulantia till rivaroxaban

För vuxna och pediatrika patienter som står på parenterala antikoagulantia, upphör med parenterala antikoagulantia och börja med rivaroxaban 0-2 timmar före nästa planerade dos av det parenterala läkemedlet (t.ex. lågmolekylärt heparin), eller samtidigt som en kontinuerlig administrering av parenteralt läkemedel sätts ut (t.ex. intravenöst ofraktionerat heparin).

Byte från rivaroxaban till parenterala antikoagulantia

Avbryt behandling med Rivaroxaban Accord och ge den första dosen av parenteralt antikoagulantium vid den tidpunkt då nästa dos rivaroxaban skulle ha tagits.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Vuxna:

Begränsade kliniska data från patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) tyder på att plasmakoncentrationen av rivaroxaban är signifikant förhöjd. Rivaroxaban Accord ska således användas med försiktighet hos dessa patienter. Användning hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och 5.2).

För patienter med måttligt (kreatininclearance 30 - 49 ml/min) eller svårt (kreatininclearance 15 - 29 ml/min) nedsatt njurfunktion gäller följande doseringsrekommendationer:

- Vid förebyggande av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer är den rekommenderade dosen 15 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2).
- Vid behandling av DVT, behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE, ska patienterna behandlas med 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna. Därefter, när den rekommenderade dosen är 20 mg en gång dagligen, bör en sänkning av dosen från 20 mg en gång dagligen till 15 mg en gång dagligen övervägas om patientens risk för blödning bedöms överstiga risken för återkommande DVT och LE. Rekommendationen att använda 15 mg är baserad på farmakokinetisk modellering och har inte studerats kliniskt (se avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2).
När den rekommenderade dosen är 10 mg en gång dagligen behövs ingen justering av rekommenderad dos.

Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50–80 ml/min) (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population:

- Barn och ungdomar med lätt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet 50 – 80 ml/min/1,73 m²): ingen dosjustering är nödvändig baserat på data från vuxna och begränsade data från pediatrika patienter (se avsnitt 5.2).
- Barn och ungdomar med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet < 50 ml/min/1,73 m²): Rivaroxaban Accord rekommenderas inte eftersom inga kliniska data finns tillgängliga (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Rivaroxaban Accord är kontraindicerat hos patienter med leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk, inkluderande cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 4.3 och 5.2). Inga kliniska data finns tillgängliga från barn med nedsatt leverfunktion.

Äldre

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2)

Kroppsvikt

Ingen dosjustering för vuxna (se avsnitt 5.2)

För pediatrika patienter fastställs dosen baserat på kroppsvikt.

Kön

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2)

Patienter som genomgår konvertering

Behandling med Rivaroxaban Accord kan initieras eller fortskrida hos patienter som kan behöva konvertering.

Vid transesofagal ekokardiografi-ledd (TEE) konvertering hos patienter som inte tidigare behandlats med antikoagulantia ska behandling med Rivaroxaban Accord initieras minst 4 timmar innan konvertering för att säkerställa tillräcklig antikoagulation (se avsnitt 5.1 och 5.2). För alla patienter som ska genomgå konvertering ska det bekräftas att patienten har tagit Rivaroxaban Accord enligt förskrivningen. Beslutet att initiera behandlingen, och hur länge den skall pågå bör baseras på etablerade riktlinjer för antikoagulationsbehandling hos patienter som ska genomgå konvertering.

Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI (perkutan koronarintervention) med stentinläggning

Det finns begränsad erfarenhet av användning av reducerad dos, 15 mg rivaroxaban en gång dagligen (eller 10 mg rivaroxaban en gång dagligen för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion [kreatininclearance 30 - 49 ml/min]), med tillägg av P2Y12-hämmare i högst 12 månader till patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som behandlas med oral antikoagulation och som genomgår PCI med stentinläggning (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Rivaroxaban Accord för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts för indikationen förebyggande av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer. Inga data finns tillgängliga. Användning rekommenderas därför inte till barn under 18 år vid indikationer andra än behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE.

Administreringssätt

Vuxna

Rivaroxaban Accord används för oralt bruk.

Tabletterna ska tas tillsammans med mat (se avsnitt 5.2).

Krossning av tabletter

För patienter som inte kan svälja hela tabletter kan Rivaroxaban Accord-tabletten krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis före användning och administreras oralt. Efter administrering av krossade Rivaroxaban Accord 15 mg eller 20 mg filmdragerade tabletter ska föda omedelbart ges. Den krossade Rivaroxaban Accord-tabletten kan också ges via magsond (se avsnitt 5.2 och 6.6).

Barn och ungdomar som väger 30 kg till 50 kg

Rivaroxaban Accord används för oralt bruk.

Patienten ska instrueras att svälja ner tabletten med vätska. Den ska också tas tillsammans med mat (se avsnitt 5.2). Tabletter ska tas med cirka 24 timmars mellanrum.

Om patienten omedelbart spottar ut dosen eller kräks inom 30 minuter efter att ha fått dosen ska en ny dos ges. Om patienten kräks mer än 30 minuter efter dosen ska dock dosen inte administreras på nytt och nästa dos tas vid den vanliga tidpunkten.

Tabletten får inte delas i ett försök att dela upp tablett-dosen i mindre delar.

Krossning av tabletter

För patienter som inte kan svälja hela tabletter ska andra marknadsförda läkemedel som innehåller rivaroxaban granulat till oral suspension användas. Om den orala suspensionen inte är tillgänglig vid ordination av doser på 15 eller 20 mg rivaroxaban kan dessa erhållas genom att 15 mg- eller 20 mg-tabletten krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis före användning och administreras oralt.

Den krossade tabletten kan ges via en magsond (se avsnitt 5.2 och 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiv, kliniskt signifikant blödning.

Organskada eller tillstånd, som anses utgöra en ökad risk för större blödning. Detta kan omfatta pågående eller nyliga ulcerationer i magtarmkanalen, förekomst av maligna tumörer med hög blödningsrisk, nyliga hjärn- eller ryggradsskador, nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi, nyligen genomgången intrakraniell blödning, kända eller misstänkta esofagusvaricer, arteriovenösa missbildningar, vaskulära aneurysm eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar.

Samtidig behandling med andra antikoagulantia, t.ex. ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (enoxaparin, dalteparin etc), heparinderivat (fondaparinux etc), orala antikoagulantia (warfarin, dabigatranetexilat, apixaban etc), förutom vid byte av antikoagulationsbehandling under speciella omständigheter (se avsnitt 4.2) eller när UFH ges i doser som krävs för att hålla en central ven- eller artärkateter öppen (se avsnitt 4.5).

Lever sjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk inklusive cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 5.2).

Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Klinisk uppföljning i enlighet med praxis för antikoagulantibehandling rekommenderas under hela behandlingsperioden.

Blödningsrisk

Liksom för andra antikoagulantia bör patienter som tar Rivaroxaban Accord observeras noggrant med avseende på tecken på blödning. Vid tillstånd med ökad blödningsrisk bör Rivaroxaban Accord användas med försiktighet. Administrering av Rivaroxaban Accord bör avbrytas om svår blödning uppstår (se avsnitt 4.9).

I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (d.v.s. epistaxis, gingival-, gastrointestinal- och urogenitalblödningar, inklusive onormal vaginal blödning eller kraftigare menstruationsblödning) och anemi mer frekvent under långtidsbehandling med rivaroxaban jämfört med VKA-behandling. Som tillägg till adekvat klinisk uppföljning kan sålunda laboratorietestning av hemoglobin/hematokrit vara av värde för att upptäcka ockult blödning och kvantifiera den kliniska relevansen av overt blödning, då detta bedöms vara lämpligt.

Hos flera undergrupper av patienter, som anges nedan, föreligger en ökad blödningsrisk. Dessa patienter ska övervakas noga för tecken och symtom på blödningskomplikationer och anemi efter att behandlingen inletts (se avsnitt 4.8).

En oförklarlig sänkning av hemoglobinvärdet eller blodtrycket bör föranleda sökning efter ett blödningsställe.

Även om behandling med rivaroxaban inte kräver rutinmässig kontroll av exponeringen, kan bestämning av rivaroxaban-nivåer med ett kalibrerat kvantitativt test för faktor Xa vara användbart i exceptionella situationer då kännedom om exponeringen för rivaroxaban kan vara till hjälp för att fatta kliniska beslut, t.ex. vid överdosering och akut kirurgi (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Pediatrisk population

Data på barn med cerebral venös sinustrombos som har en CNS-infektion är begränsade (se avsnitt 5.1). Blödningsrisken bör utvärderas noggrant före och under behandling med rivaroxaban.

Nedsatt njurfunktion

Hos vuxna patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) kan plasmanivåerna av rivaroxaban öka signifikant (i genomsnitt 1,6-faldigt) vilket kan leda till en ökad blödningsrisk. Rivaroxaban Accord ska användas med försiktighet hos patienter med

kreatininclearance 15 - 29 ml/min. Användning av Rivaroxaban Accord hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte (se avsnitt 4.2 och 5.2). Rivaroxaban Accord bör användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion som samtidigt får andra läkemedel som ökar plasmakoncentrationen av rivaroxaban (se avsnitt 4.5). Rivaroxaban Accord rekommenderas inte till barn och ungdomar med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet < 50 ml/min/1,73 m²), eftersom inga kliniska data finns tillgängliga.

Interaktion med andra läkemedel

Användning av Rivaroxaban Accord hos patienter som erhåller samtidig systemisk behandling med azol-antimykotika (såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol och posakonazol) eller HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir) rekommenderas inte. Dessa aktiva substanser är kraftiga hämmare av såväl CYP3A4 som P-gp, och kan därför öka plasmakoncentrationen av rivaroxaban i kliniskt relevant grad (i genomsnitt 2,6-faldig ökning) vilket kan medföra en ökad risk för blödning. Inga kliniska data finns tillgängliga från barn som fått samtidig systemisk behandling med starka hämmare av såväl CYP3A4 som P-gp (se avsnitt 4.5).

Försiktighet bör iaktas hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som påverkar hemostasen, till exempel icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), acetylsalicylsyra eller trombocytaggregationshämmare eller selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI). För patienter i riskzonen för ulcerös gastrointestinal sjukdom kan en lämplig profylaktisk behandling övervägas (se avsnitt 4.5).

Andra riskfaktorer för blödning

Liksom andra antikoagulantia rekommenderas rivaroxaban inte till patienter som har en ökad blödningsrisk, exempelvis:

- medfödda eller förvärvade blödningsrubbningar
- okontrollerad svår arteriell hypertoni
- andra gastrointestinala sjukdomar utan aktiv ulceration som kan leda till blödningskomplikationer (t.ex. inflammatorisk tarmsjukdom, esofagit, gastrit och gastroesofageal refluxsjukdom)
- vaskulär retinopati
- bronkiektasi eller anamnes på pulmonell blödning

Patienter med cancer

Patienter med malign sjukdom kan samtidigt löpa högre risk för blödning och trombos. Den individuella fördelen med antitrombotisk behandling ska vägas mot risken för blödning hos patienter med aktiv cancer beroende på tumörlokalisering, antineoplastisk behandling och sjukdomsstadium. Tumörer lokaliserade i magtarmkanalen eller urogenitalområdet har associerats med en ökad risk för blödning under behandling med rivaroxaban.

Användning av rivaroxaban är kontraindicerad hos patienter med maligna tumörer med hög blödningsrisk (se avsnitt 4.3).

Patienter med hjärklaffsprotes

Rivaroxaban bör inte användas för att förebygga tromboemboliska händelser hos patienter som nyligen genomgått kateterburen aortaklaffimplantation (TAVI). Säkerhet och effekt hos rivaroxaban har inte studerats hos patienter med hjärklaffsprotes. Det finns därför inga data som stöder att rivaroxaban ger tillräcklig antikoagulation hos denna patientgrupp. Användning av Rivaroxaban Accord rekommenderas inte hos dessa patienter.

Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI med stentläggning

Kliniska data finns tillgängliga från en interventionsstudie med primärt mål att undersöka säkerheten hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI med stentläggning. Data avseende effekt hos denna population är begränsade (se avsnitt 4.2 och 5.1). Data saknas för patienter med tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA).

Hemodynamiskt instabila LE-patienter eller patienter i behov av trombolys eller pulmonell embolektomi

Rivaroxaban Accord rekommenderas inte som ett alternativ till ofraktionerat heparin hos patienter med lungemboli som är hemodynamiskt instabila eller kan få trombolys eller pulmonell embolektomi, eftersom säkerhet och effekt av rivaroxaban inte har studerats i dessa kliniska situationer.

Patienter med antifosfolipidsyndrom

Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK) inräknat rivaroxaban rekommenderas inte till patienter med befintlig eller tidigare trombos som har fått diagnosen antifosfolipidsyndrom. Särskilt hos patienter som är trippelpositiva (för lupus antikoagulans, antikardiolipin-antikroppar och anti-beta 2-glykoprotein I-antikroppar) kan behandling med DOAK vara förknippad med ökad förekomst av nya trombotiska händelser jämfört med behandling med vitamin K-antagonister.

Spinal/epiduralanestesi eller punktion

När neuroaxial anestesi (spinal/epiduralanestesi) eller spinal/epiduralpunktion används löper patienter som behandlas med antikoagulantia för förebyggande av tromboemboliska komplikationer en ökad risk att utveckla ett epidural- eller spinalhematom som kan resultera i långvarig eller permanent förlamning. Risken för dessa händelser kan öka genom postoperativ användning av kvarliggande epiduralkatetrar eller samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostasen. Risken kan också öka till följd av traumatisk eller upprepade epidural- eller spinalpunktioner. Patienten bör frekvent kontrolleras avseende tecken och symptom på neurologisk försämring (t.ex. domningar eller svaghet i benen, tarm- eller blåddysfunktion). Om neurologisk försämring noteras är det nödvändigt med snabb diagnos och behandling. Innan en neuroaxial intervention påbörjas ska läkaren överväga fördelen kontra risken hos de patienter som har en pågående behandling med antikoagulantia liksom hos de patienter som kommer att ges antikoagulantia som trombosprofylax. Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av Rivaroxaban Accord 15 mg i dessa situationer.

För att minska potentiella risker för blödning i samband med användning av rivaroxaban under neuroaxial spinal/epiduralanestesi eller punktion, bör den farmakokinetiska profilen för rivaroxaban beaktas. Placering eller borttagning av en epiduralkateter eller lumbalpunktion lämpar sig bäst när den antikoagulerande effekten av rivaroxaban är beräknad som låg. Den exakta tidpunkten för att nå tillräckligt låg antikoagulerande effekt för enskild patient är inte känd och ska vägas mot behovet av en diagnostisk procedur.

För borttagning av en epiduralkateter, baserat på de generella farmakokinetiska egenskaperna, ska minst 2 halveringstider, d.v.s. minst 18 timmar för yngre vuxna patienter och 26 timmar för äldre patienter, förlöpa efter den sista administreringen av rivaroxaban (se avsnitt 5.2).

Efter att katetern avlägsnats ska det gå minst 6 timmar innan nästa dos rivaroxaban administreras.

Om traumatisk punktion förekommer ska tillförseln av rivaroxaban skjutas upp i 24 timmar.

Inga data finns tillgängliga avseende inläggning eller avlägsnande av neuraxialkateter hos barn som står på Rivaroxaban Accord. I sådana fall, avbryt behandling med rivaroxaban och överväg kortverkande parenterala antikoagulantia.

Doseringsrekommendationer före och efter invasiva procedurer och kirurgiska ingrepp

Om en invasiv procedur eller ett kirurgiskt ingrepp blir nödvändigt ska Rivaroxaban Accord 15 mg sättas ut minst 24 timmar innan ingreppet, om så är möjligt och baserat på läkarens kliniska bedömning. Om ingreppet inte kan senareläggas bör den ökade risken för blödning vägas mot behovet av att genomföra ett akut ingrepp.

Rivaroxaban Accord bör sättas in så snart som möjligt efter en invasiv procedur eller ett kirurgiskt ingrepp under förutsättning att den kliniska situationen så tillåter och adekvat hemostas har uppnåtts enligt beslut av behandlande läkare (se avsnitt 5.2).

Äldre

Blödningsrisken kan öka med stigande ålder (se avsnitt 5.2).

Hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys och DRESS-syndrom, har rapporterats i samband med användning av rivaroxaban efter godkännandet för

försäljning (se avsnitt 4.8). Störst risk för patienterna att utveckla dessa reaktioner tycks vara i ett tidigt skede av behandlingen. I de flesta fallen har reaktionerna inträffat under de första behandlingsveckorna. Behandling med rivaroxaban bör avbrytas om allvarliga hudutslag uppträder (t.ex. kraftiga utslag som sprider sig, med eller utan blåsbildning), eller vid något annat tecken på överkänslighet i samband med mukosala lesioner.

Information om hjälpämnen

Rivaroxaban Accord innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd ska inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Omfattningen av interaktioner i den pediatrika populationen är okänd. Nedanstående interaktionsdata erhöles från vuxna och varningarna i avsnitt 4.4 ska tas med i beräkning för den pediatrika populationen.

CYP3A4 och P-gp-hämmare

Samtidig administrering av rivaroxaban och ketokonazol (400 mg en gång dagligen) eller ritonavir (600 mg två gånger dagligen) ledde till en 2,6-faldig/2,5-faldig genomsnittlig ökning av AUC för rivaroxaban och en 1,7-faldig/1,6-faldig genomsnittlig ökning av C_{max} för rivaroxaban med signifikanta öknings av farmakodynamiska effekter, vilket kan leda till en ökad risk för blödning. Användning av rivaroxaban rekommenderas därför inte hos patienter som erhåller samtidig systemisk behandling med azol-antimykotika såsom ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol och posakonazol eller HIV-proteashämmare. Dessa aktiva substanser är kraftiga hämmare av såväl CYP3A4 som P-gp (se avsnitt 4.4).

Aktiva substanser som kraftigt hämmar endast en av elimineringsvägarna för rivaroxaban, antingen CYP3A4 eller P-gp, förväntas kunna öka plasmakoncentrationen av rivaroxaban i mindre utsträckning. Exempelvis gav klaritromycin (500 mg två gånger dagligen), ansedd som en kraftig hämmare av CYP3A4 och måttlig hämmare av P-gp, en 1,5-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,4-faldig ökning av C_{max} . Interaktionen med klaritromycin är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

Erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen), som måttligt hämmar CYP3A4 och P-gp, ledde till en 1,3-faldig ökning av genomsnittligt AUC och C_{max} för rivaroxaban. Interaktionen med erytromycin är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant.

Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen) till en 1,8-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6-faldig ökning av C_{max} jämfört med patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin till en 2,0-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6-faldig ökning av C_{max} jämfört med patienter med normal njurfunktion. Effekten av erytromycin är additiv till nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Flukonazol (400 mg en gång dagligen), som anses vara en måttlig hämmare av CYP3A4, gav en 1,4-faldig ökning av genomsnittligt AUC och en 1,3-faldig ökning av C_{max} för rivaroxaban. Interaktionen med flukonazol är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

Baserat på de begränsade kliniska data som finns tillgängliga för dronedaron bör samtidig administrering med rivaroxaban undvikas.

Antikoagulantia

Efter kombinerad administrering av enoxaparin (40 mg enkeldos) och rivaroxaban (10 mg enkeldos) observerades en tilläggs effekt på anti-faktor Xa-aktiviteten utan några ytterligare effekter på koagulationstester (PT, aPTT). Enoxaparin påverkade inte farmakokinetiken för rivaroxaban. På grund av den ökade blödningsrisken ska försiktighet iakttas om patienter samtidigt behandlas med andra antikoagulantia (se avsnitt 4.3 och 4.4).

NSAID/trombocytaggregationshämmare

Ingen kliniskt relevant förlängning av blödningstiden iakttogs efter samtidig administrering av rivaroxaban (15 mg) och 500 mg naproxen. Trots detta kan det finnas personer med ett mera uttalat farmakodynamiskt svar.

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner iakttogs när rivaroxaban administrerades samtidigt med 500 mg acetylsalicylsyra.

Klopidogrel (300 mg bolusdos följt av 75 mg underhållsdos) visade inte någon farmakokinetisk interaktion med rivaroxaban (15 mg) men en relevant ökning av blödningstiden observerades hos en subpopulation av patienterna, utan att samtidigt påverka trombocytaggregationen, eller nivåerna av P-selektin- eller GPIIb-/IIIa-receptorer.

Försiktighet ska iakttas hos patienter som samtidigt behandlas med NSAID (inklusive acetylsalicylsyra) och trombocytaggregationshämmare eftersom dessa läkemedel vanligtvis ökar blödningsrisken (se avsnitt 4.4).

SSRI/SNRI

Liksom med andra antikoagulantia kan en ökad blödningsrisk föreligga vid samtidig användning av SSRI och SNRI på grund av deras rapporterade effekt på trombocyter. Vid samtidig användning i det kliniska programmet för rivaroxaban observerades numeriskt högre incidenser av större allvarlig samt icke-allvarlig kliniskt relevant blödning i alla behandlingsgrupper.

Warfarin

Vid byte av medicinering av patienter från vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0 – 3,0) till rivaroxaban (20 mg) eller från rivaroxaban (20 mg) till warfarin (INR 2,0 – 3,0) ökade protrombintiden/INR (Neoplastin) mer än additivt (INR-värden upp till 12 kan ses hos enskilda individer), medan effekten på aPTT, hämning av faktor Xa-aktivitet och endogen trombinpotential var additiva.

Om det är önskvärt att bestämma de farmakodynamiska effekterna av rivaroxaban under pågående byte av medicinering kan anti-faktor Xa-aktivitet, PiCT och Heptest användas eftersom dessa tester inte påverkas av warfarin. På den fjärde dagen efter den sista warfarindosen visade alla tester (inklusive PT, aPTT, hämning av faktor Xa-aktivitet och ETP) enbart effekten av rivaroxaban.

Om det är önskvärt att bestämma de farmakodynamiska effekterna av warfarin under pågående byte av medicinering kan bestämning av INR göras vid dalnivå (C_{trough}) av rivaroxaban (24 timmar efter föregående intag av rivaroxaban), eftersom detta test vid denna tidpunkt påverkas minimalt av rivaroxaban.

Ingen farmakokinetisk interaktion mellan warfarin och rivaroxaban har observerats.

CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering av rivaroxaban och den kraftiga CYP3A4-induceraren rifampicin ledde till en genomsnittlig minskning av AUC på cirka 50% för rivaroxaban och parallellt en minskning av den farmakodynamiska effekten. Samtidig användning av rivaroxaban och andra kraftiga CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesört (*Hypericum perforatum*)) kan också leda till reducerade plasmakoncentrationer av rivaroxaban. Därför ska samtidig administrering av kraftiga CYP3A4-inducerare undvikas om inte patienten kontrolleras noggrant för tecken och symtom på trombos.

Andra samtidigt pågående behandlingar

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner iakttogs när rivaroxaban administrerades samtidigt med midazolam (substrat av CYP3A4), digoxin (substrat av P-

gp), atorvastatin (substrat av CYP3A4 och P-gp) eller omeprazol (protonpumpshämmare). Rivaroxaban vare sig hämmar eller inducerar några viktiga CYP-isoformer såsom CYP3A4.

Laboratorieparametrar

Koagulationsparametrar (t.ex. PT, aPTT, HepTest) påverkas som förväntat av rivaroxabans verkningsmekanism (se avsnitt 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerhet och effekt av rivaroxaban hos gravida kvinnor har inte fastställts. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). På grund av den potentiella reproduktionstoxiciteten, risken för blödning och evidens för att rivaroxaban passerar placenta, är Rivaroxaban Accord kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Kvinnor i fertil ålder ska undvika att bli gravida under pågående behandling med rivaroxaban.

Amning

Säkerhet och effekt av rivaroxaban hos ammande kvinnor har inte fastställts. Uppgifter från djur indikerar att rivaroxaban utsöndras i modersmjölk. Rivaroxaban Accord är därför kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Beslut måste fattas om att antingen avsluta amningen eller sätta ut/avstå från behandling.

Fertilitet

Inga specifika studier med rivaroxaban har genomförts på människa för att utvärdera effekter på fertilitet. I en studie på manlig och kvinnlig fertilitet hos rätta sågs inga effekter (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rivaroxaban har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar såsom synkope (frekvens: mindre vanlig) och yrsel (frekvens: vanlig) har rapporterats (se avsnitt 4.8). Patienter som upplever dessa biverkningar ska inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för rivaroxaban har utvärderats i tretton pivotala fas III-studier (se tabell 1).

Totalt 69 608 vuxna patienter i nitton fas III-studier och 488 pediatrika patienter i två fas II-studier och två fas III-studier exponerades för rivaroxaban.

Tabell 1: Antal patienter, total dygnsdos och maximal behandlingstid i vuxna och pediatrika fas III-studier

Indikation	Antal patienter*	Total dygnsdos	Maximal behandlingstid
Förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6 097	10 mg	39 dagar
Förebyggande av VTE hos medicinskt sjuka patienter	3 997	10 mg	39 dagar

Behandling av djup ventrombos (DVT), lungemboli (LE) och förebyggande av återkommande händelser	6 790	Dag 1-21: 30 mg Dag 22 och framåt: 20 mg Efter minst 6 månader: 10 mg eller 20 mg	21 månader
Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda och barn under 18 år efter initiering av standard-antikoagulationsbehandling	329	Kroppsviktsjusterad dos för att uppnå en exponering likartad den som observeras hos vuxna behandlade för DVT med 20 mg rivaroxaban en gång dagligen	12 månader
Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer	7 750	20 mg	41 månader
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter efter akut koronarsyndrom (AKS)	10 225	5 mg respektive 10 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller acetylsalicylsyra och klopido­grel eller tiklopidin	31 månader
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter med kranskärslsjukdom /perifer kärlsjukdom	18 244	5 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller enbart 10 mg	47 månader
	3 256**	5 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra	42 månader

*Patienter som fått minst en dos rivaroxaban

**Från VOYAGER PAD-studien

De vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter som fick rivaroxaban var blödning (tabell 2) (se också avsnitt 4.4 och "Beskrivning av utvalda biverkningar" nedan). De vanligast rapporterade blödningarna var näsblödning (4,5 %) och blödning i mag-tarmkanalen (3,8 %).

Tabell 2: Blödning* och anemi hos patienter exponerade för rivaroxaban i de avslutade vuxna och pediatrika fas III-studierna

Indikation	Blödning av alla slag	Anemi
Förebyggande av venös tromboemboli (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6,8 % av patienter	5,9 % av patienter
Förebyggande av venös tromboemboli hos medicinskt sjuka patienter	12,6 % av patienter	2,1 % av patienter
Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser	23 % av patienter	1,6 % av patienter
Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda och barn under 18 år efter initiering av standard-antikoagulationsbehandling	39,5 % av patienter	4,6 % av patienter
Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer	28 per 100 patientår	2,5 per 100 patientår
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter efter AKS	22 per 100 patientår	1,4 per 100 patientår
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter med kranskärslssjukdom /perifer kärlsjukdom	6,7 per 100 patientår	0,15 per 100 patientår**
	8,38 per 100 patientår [#]	0,74 per 100 patientår**** [#]

* Alla blödningshändelser samlas in, rapporteras och bedöms i alla rivaroxabanstudier.

** I COMPASS-studien är anemiincidensen låg på grund av att en selektiv metod att samla in biverkningar användes

*** En selektiv metod att samla in biverkningar användes

Från VOYAGER PAD-studien

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Frekvenserna av biverkningar rapporterade med rivaroxaban hos vuxna och pediatrika patienter sammanfattas i Tabell 3 nedan enligt klassificering av organsystem (i MedDRA) och frekvens.

Frekvenser definieras som:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 3: Alla biverkningar som rapporterats hos vuxna i samband med behandling i fas III-studier eller efter godkännandet för försäljning* samt hos barn i två fas II-studier och två fas III-studier

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				
Anemi (inkl. respektive laboratorieparameter)	Trombocytos (inkl. förhöjt trombocytvärde) ^A , trombocytopeni			
Immunsystemet				
	Allergisk reaktion, allergisk dermatit, angioödem och allergiskt ödem		Anafylaktiska reaktioner inkl. anafylaktisk chock	
Centrala och perifera nervsystemet				
Yrsel, huvudvärk	Cerebral och intrakraniell blödning, synkope			
Ögon				
Blödning från ögat (inkl. konjunktival-blödning)				
Hjärtat				
	Takykardi			
Blodkär				
Hypotoni, hematom				
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				
Epistaxis, hemoptys			Eosinofil pneumoni	
Magtarmkanalen				
Gingivalblödning, blödning i magtarmkanalen (inkl. rektalblödning), gastrointestinal- och buksmärta, dyspepsi, illamående, konstipation ^A , diarré, kräkning ^A	Muntorrhet			
Lever och gallvägar				
Förhöjning av transaminaser	Nedsatt leverfunktion, förhöjt bilirubin, förhöjt alkaliskt fosfat i blod ^A , förhöjt GGT ^A	Gulsot, förhöjning av konjugerat bilirubin (med eller utan samtidig ALAT-förhöjning), gallstas, hepatit (inkl. hepatocellulär skada)		

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad				
Klåda (inkl. sällsynta fall av generaliserad klåda), hudutslag, ekkymos, kutan och subkutan blödning	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, DRESS- syndrom	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				
Smärta i extremitet ^A	Hemartros	Muskelblödning		Kompartmentsyndrom sekundärt till blödning
Njurar och urinvägar				
Urogenitala blödningar (inkl. hematuri och menorragi ^B), försämrad njurfunktion (inkl. förhöjning av blodkreatinin, förhöjning av blodurea)				Njursvikt/akut njursvikt sekundärt till blödning tillräcklig för att orsaka hypoperfusion, antikoagulantirelaterad nefropati
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				
Feber ^A , perifert ödem, minskad allmän kraft och energi (inkl. trötthet, asteni)	Sjukdomskänsla (inkl. malaise)	Lokalt ödem ^A		
Undersökningar				
	Förhöjt LDH ^A , förhöjt lipas ^A , förhöjt amylas ^A			
Skador och förgiftnings- och behandlingskomplikationer				
Blödning efter ingrepp (inkl. postoperativ anemi och sårblödning), kontusion, sårsekret ^A		Vaskulärt pseudoaneurysm ^C		

A: observerad vid förebyggande av VTE hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik

B: observerad vid behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser som mycket vanlig hos kvinnor <55 år

C: observerad som mindre vanlig vid förebyggande av aterotrombotiska händelser efter akut koronarsyndrom (efter perkutan koronar intervention)

* En i förväg specificerad selektiv metod att samla in biverkningar användes i valda fas III-studier. Incidensen av biverkningar ökade inte och inga nya biverkningar identifierades vid analys av dessa studier.

Beskrivning av utvalda biverkningar

På grund av den farmakologiska verkningsmekanismen kan användningen av rivaroxaban medföra en ökad risk för ockult eller oövert blödning från vilken vävnad eller vilket organ som helst, vilket kan resultera i posthemorragisk anemi. Tecken, symtom och svårighetsgrad (inkluderande dödlig utgång) varierar beroende på både lokalisering och graden eller omfattningen av blödningen och/eller anemin (se avsnitt 4.9 "Åtgärder vid blödning"). I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (d.v.s. epistaxis, gingival-, gastrointestinal- och urogenitalblödningar, inklusive onormal vaginal blödning

eller kraftigare menstruationsblödning) och anemi mer frekvent under långtidsbehandling med rivaroxaban jämfört med VKA-behandling. I tillägg till adekvat klinisk uppföljning kan sålunda laboratorietestning av hemoglobin/hematokrit vara av värde för att upptäcka ockult blödning och kvantifiera den kliniska relevansen av overt blödning, om detta bedöms vara lämpligt. Risken för blödningar kan vara förhöjd hos vissa patientgrupper, t.ex. patienter med okontrollerad, allvarlig arteriell hypertoni och/eller med samtidig behandling som påverkar hemostasen (se avsnitt 4.4 ”Blödningsrisk”). Menstruationsblödningar kan intensifieras och/eller förlängas. Hemorragiska komplikationer kan yttra sig som svaghet, blekhet, yrsel, huvudvärk eller oförklarlig svullnad, dyspné och oförklarlig chock. I vissa fall, som konsekvens av anemi, har symtom på kardiell ischemi som bröstsmärta eller angina pectoris förekommit. Kända sekundärkomplikationer till svår blödning, som kompartmentsyndrom och njursvikt på grund av hypoperfusion, eller antikoagulantirelaterad nefropati har rapporterats för rivaroxaban. Risken för en blödning ska därför övervägas vid utvärdering av tillståndet för alla antikoagulerade patienter.

Pediatrik population

Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE

Säkerhetsbedömningen hos barn och ungdomar är baserad på säkerhetsdata från två fas II-studier och en oblandad aktiv kontroll fas III-studie med pediatrika patienter i åldern från födsel till under 18 år. Säkerhetsresultaten var i allmänhet likartade mellan rivaroxaban och jämförelsemedlet i de olika pediatrika åldersgrupperna. Totalt sett var säkerhetsprofilen hos de 412 barn och ungdomar behandlade med rivaroxaban liknande den som observerats i den vuxna populationen och var konsistent över ålderssubgrupper, även om bedömningen är begränsad av det låga antalet patienter. Hos pediatrika patienter rapporterades huvudvärk, (mycket vanliga, 16,7 %), feber (mycket vanliga, 11,7 %), näsblödning (mycket vanliga, 11,2%), kräkningar (mycket vanliga, 10,7 %), takykardi (vanliga, 1,5 %), förhöjt bilirubin (vanliga, 1,5 %) och förhöjt konjugerat bilirubin (mindre vanliga, 0,7 %) oftare jämfört med vuxna. I överensstämmelse med den vuxna populationen observerades menorrhagi hos 6,6 % (vanliga) hos kvinnliga ungdomar efter första menstruation. Trombocytopeni vilket även observerats hos den vuxna populationen efter godkännandet för försäljning var vanligt (4,6 %) i de pediatrika kliniska prövningarna. Biverkningarna hos pediatrika patienter var främst av lindrig till måttlig svårighetsgrad.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Hos vuxna har sällsynta fall av överdosering upp till 1 960 mg rapporterats. Vid överdosering ska patienten observeras noggrant med avseende på blödningskomplikationer eller andra biverkningar (se avsnittet ”Åtgärder vid blödning”). Det finns begränsade data tillgängliga för barn. På grund av begränsad absorption förväntas en maximal effekt utan ytterligare ökning av den genomsnittliga exponeringen i plasma uppnås vid supratherapeutiska doser om 50 mg rivaroxaban eller mer hos vuxna, men inga data finns tillgängliga för supratherapeutiska doser hos barn.

Ett specifikt medel för reversering (andexanet alfa) som reverserar den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban finns tillgängligt för vuxna, men har inte fastställts för barn (hänvisar till produktresumé för andexanet alfa).

Administrering av aktivt kol för att minska absorption kan övervägas vid fall av överdosering av rivaroxaban.

Åtgärder vid blödning

Om blödning inträffar hos en patient som får rivaroxaban bör nästa dos senareläggas eller behandlingen sättas ut efter behov. Rivaroxaban har en halveringstid på ca. 5-13 timmar hos vuxna. Halveringstiden hos barn, beräknad med hjälp av populationsfarmakokinetisk modellering, är kortare (se avsnitt 5.2). Åtgärderna ska anpassas efter blödningens svårighetsgrad och lokalisering. Lämplig symtomatisk behandling kan ges efter behov, såsom mekanisk kompression (t.ex. för svår epistaxis),

kirurgisk hemostas med procedurer för blödningskontroll, vätskeersättning och hemodynamiskt stöd, blodprodukter (packade röda blodkroppar eller färskfrusen plasma, beroende på den associerade anemin eller koagulopatin) eller trombocyter.

Om blödning inte kan kontrolleras med ovanstående åtgärder kan antingen tillförsel av ett specifikt medel för reversering av faktor Xa-hämmare (andexanet alfa), som motverkar den farmakologiska effekten av rivaroxaban, eller ett specifikt prokoagulativt medel, såsom protrombinkomplexkoncentrat (PCC), aktiverat protrombinkomplexkoncentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa), övervägas. Det finns dock för närvarande mycket begränsad erfarenhet av användning av dessa läkemedel hos vuxna och hos barn som erhåller rivaroxaban. Rekommendationen är också baserad på begränsade icke-kliniska data. På grundval av det kliniska förloppet får avgöras om upprepade doser av faktor VIIa bör ges. Beroende på lokal tillgänglighet, bör konsultation av koagulationsexpert övervägas vid större blödningar (se avsnitt 5.1).

Protaminsulfat och K-vitamin förväntas inte påverka antikoagulationsaktiviteten hos rivaroxaban. Det finns begränsad erfarenhet av tranexamsyra och erfarenhet saknas av aminokapronsyra och aprotinin hos vuxna som erhåller rivaroxaban. Det finns ingen erfarenhet av användning av dessa substanser hos barn som erhåller rivaroxaban. Det finns varken någon vetenskaplig grund för fördelar eller någon erfarenhet av användning av systemisk hemostatika desmopressin hos personer som erhåller rivaroxaban. På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas rivaroxaban inte vara dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia, direkta faktor Xa-hämmare, ATC-kod: B01AF01

Verkningsmekanism

Rivaroxaban är en ytterst selektiv direkt faktor Xa-hämmare med oral biotillgänglighet. Hämning av faktor Xa avbryter den inre och yttre vägen för blodkoagulationskaskaden, vilket hämmar både bildning av trombin och bildandet av trombi. Rivaroxaban hämmar inte trombin (aktiverad faktor II) och ingen effekt på trombocyterna har påvisats.

Farmakodynamiska effekter

Dosberoende hämning av faktor Xa-aktivitet har iakttagits hos människa. Protrombintiden (PT) påverkas av rivaroxaban på ett dosberoende sätt och har nära samband med plasmakoncentrationer (r-värde lika med 0,98) om Neoplastin används för analysen. Andra reagens ger andra resultat. PT-avläsningen ska göras i sekunder eftersom INR (internationellt normaliserat ratio) endast är kalibrerat och validerat för kumariner och inte kan användas för någon annan antikoagulant. Bland patienter som fått rivaroxaban för behandling av DVT och LE och förebyggande av återkommande händelser varierade 5/95-percentilerna för PT (Neoplastin) 2 - 4 timmar efter tablettintag (dvs. vid tidpunkten för maximal effekt) för rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen från 17 till 32 sekunder och för rivaroxaban 20 mg en gång dagligen från 15 till 30 sekunder. Vid dalnivå (8 – 16 timmar efter tablettintag) varierade 5/95-percentilerna för 15 mg två gånger dagligen från 14 till 24 sekunder och för 20 mg en gång dagligen (18 – 30 timmar efter tablettintag) från 13 till 20 sekunder. Bland patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som fått rivaroxaban för att förebygga stroke och systemisk embolism varierade 5/95-percentilerna för PT (Neoplastin) 1 - 4 timmar efter tablettintag (dvs. vid tidpunkten för maximal effekt) hos patienter som behandlats med 20 mg en gång dagligen från 14 till 40 sekunder och hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som behandlats med 15 mg en gång dagligen från 10 till 50 sekunder. Vid dalnivå (16 – 36 timmar efter tablettintag) varierade 5/95-percentilerna hos patienter som behandlats med 20 mg en gång dagligen från 12 till 26 sekunder och hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som behandlats med 15 mg en gång dagligen från 12 till 26 sekunder.

I en kliniska farmakologistudie av farmakodynamiken för rivaroxaban på friska, vuxna försökspersoner (n=22), utvärderades effekten av en dos (50 IU/kg) av två olika typer av PCC, en PCC

med tre faktorer (faktor II, IX och X) och en PCC med fyra faktorer (faktor II, VII, IX och X). PCC med tre faktorer minskade medelvärde av Neoplastin PT-värdet med cirka 1,0 sekund inom 30 minuter, jämfört med en minskning på cirka 3,5 sekunder hos PCC med fyra faktorer. I jämförelse hade PCC med tre faktorer totalt en kraftigare och snabbare effekt på förändringarna i den endogena trombingenereringen än PCC med fyra faktorer (se avsnitt 4.9).

Den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT) och HepTest förlängs också dosberoende. De rekommenderas dock inte för bedömning av den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban. I klinisk praxis finns det inget behov av att monitorera koagulationsparametrar under behandling med rivaroxaban. Mätning kan dock ske med för rivaroxaban kalibrerade kvantitativa anti-faktor-Xa-tester om detta är kliniskt indicerat (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

PT (Neoplastin), aPTT, och anti-Xa-analys (med ett kalibrerat kvantitativt test) visar en nära korrelation till plasmakoncentrationer hos barn. Korrelationen mellan anti-Xa till plasmakoncentrationer är linjär med en lutning nära 1. Individuella avvikelser med högre eller lägre anti-Xa-värden jämfört med motsvarande plasmakoncentrationer kan förekomma. Det finns inget behov av rutinövervakning av koagulationsparametrar under klinisk behandling med rivaroxaban. Dock om kliniskt indicerat kan mätning av rivaroxabankoncentrationer göras med kvantitativa anti-faktor Xa-tester i mikrogram/l (se tabell 13 i avsnitt 5.2 för observerade plasmakoncentrationsintervall för rivaroxaban hos barn). Den lägre kvantifieringsgränsen måste beaktas vid användning av anti-Xa-test för kvantifiera plasmakoncentrationer av rivaroxaban hos barn. Inget tröskelvärde för effekt- eller säkerhetshändelser har fastställts.

Klinisk effekt och säkerhet

Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer

Det kliniska programmet för rivaroxaban utformades för att påvisa rivaroxabans effekt för att förebygga stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer. I den pivotala dubbelblinda ROCKET AF-studien fick 14 264 patienter antingen rivaroxaban 20 mg en gång dagligen (15 mg en gång dagligen för patienter med kreatininclearance 30-49 ml/min) eller warfarin titrerat till ett målvärde för INR på 2,5 (terapeutiskt intervall 2,0-3,0). Mediantiden för behandling var 19 månader med en total behandlingstid på upp till 41 månader. 34,9% av patienterna behandlades med acetylsalicylsyra och 11,4% med antiarytmika klass III inkluderande amiodaron.

Rivaroxaban var lika bra som warfarin avseende det kombinerade primära effektmåttet bestående av stroke och systemisk embolism utanför centrala nervsystemet. I per-protokoll-populationen under behandling förekom stroke eller systemisk embolism hos 188 patienter som fått rivaroxaban (1,71% per år) respektive 241 patienter som fått warfarin (2,16% per år) (riskkvot 0,79; 95% konfidensintervall 0,66 - 0,96; p-värde <0,001 för 'non-inferiority'). Bland alla randomiserade patienter som analyserats enligt 'intention-to-treat'-principen, förekom detta hos 269 patienter som fått rivaroxaban (2,12% per år) respektive 306 patienter som fått warfarin (2,42% per år) (riskkvot 0,88; 95% konfidensintervall 0,74 - 1,03; p-värde <0,001 för 'non-inferiority', p-värde =0,117 för 'superiority'). Resultat för sekundära effektmått som testats i hierarkisk ordning i ITT-analysen visas i tabell 4.

Bland patienterna i warfaringruppen var INR-värdena inom terapeutiskt intervall (2,0 - 3,0) i genomsnitt 55% av tiden (median 58%, interkvartilintervall 43-71). Effekten av rivaroxaban skiljde sig inte åt i vid olika centernivåer av TTR (Time in Target Range, tid i terapeutiskt intervall 2,0 - 3,0) uppdelade i jämnstora kvartiler (p-värde =0,74 för interaktion). I den högsta kvartilen baserat på center var riskkvoten för rivaroxaban jämfört med warfarin 0,74 (95% konfidensintervall 0,49 - 1,12). Incidensen för det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning samt icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) var likartad för bägge behandlingsgrupperna (se tabell 5).

Tabell 4: Effektnesultat från fas III ROCKET AF

Studiepopulation	ITT-analyser av effekt hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer		
	Behandlingsdos Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen (15 mg en gång dagligen hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion) Incidens (100 patient- år)	Warfarin titrerat till ett målvärde för INR på 2,5 (terapeutiskt intervall 2,0-3,0) Incidens (100 patient- år)	Riskkvot (95% konfidens- intervall) p-värde, test för 'superiority'
Stroke och systemisk embolism utanför centrala nervsystemet	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
Stroke, systemisk embolism utanför centrala nervsystemet och vaskulär död	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Stroke, systemisk embolism utanför centrala nervsystemet, vaskulär död och hjärtinfarkt	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
Systemisk embolism utanför centrala nervsystemet	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Hjärtinfarkt	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

Tabell 5: Säkerhetsresultat från fas III ROCKET AF

Studiepopulation	Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer ^{a)}		
	Behandlingsdos Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen (15 mg en gång dagligen hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion) Incidens (100 patient- år)	Warfarin titrerat till ett målvärde för INR på 2,5 (terapeutiskt intervall 2,0-3,0) Incidens (100 patient- år)	Riskkvot (95% konfidens- intervall) p-värde
Allvarlig och icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Allvarlig blödning	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Död på grund av blödning*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Blödning i kritiskt organ*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Intrakraniell blödning*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Sänkning av hemoglobin*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Transfusion av 2 eller flera enheter av packade röda blodkroppar eller helblod*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Död oavsett orsak	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

a) Säkerhetspopulation, under behandling

* Nominellt signifikant

Utöver fas III-studien ROCKET AF har en efter godkännandet-studie genomförts, XANTUS; en prospektiv, singelarm, icke-intervention, öppen kohortstudie med central adjudicering av händelser såsom allvarlig blödning och tromboemboliska händelser. 6 704 patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer inkluderades i studien för prevention av stroke och icke-centrala nervsystemet (CNS) systemisk embolism i klinisk praxis. Medelvärde för CHADS2-poängen var 1,9 och HAS-BLED poängen var 2,0 i XANTUS, jämfört med 3,5 respektive 2,8 i ROCKET AF. Allvarliga blödningar förekom med en incidens av 2,1 per 100 patientår. Incidensen av blödning med dödlig utgång var 0,2 per 100 patientår och intrakraniell blödning 0,4 per 100 patientår. Incidensen av stroke eller icke-CNS systemisk embolism var 0,8 per 100 patientår.

Dessa observationer i klinisk praxis överensstämmer med säkerhetsprofilen för denna indikation.

I en icke-interventionell studie, som efter godkännandet för försäljning utfördes på över 162 000 patienter från fyra länder, ordinerades rivaroxaban för prevention av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer. Händelsefrekvensen för ischemisk stroke var 0,70 (95 % KI 0,44-1,13) per 100 patientår. Blödning som ledde till sjukhusinläggning uppkom med händelsefrekvenser per 100 patientår på 0,43 (95 % KI 0,31-0,59) för intrakraniell blödning, 1,04 (95 % KI 0,65-1,66) för gastrointestinal blödning, 0,41 (95 % KI 0,31-0,53) för urogenital blödning och 0,40 (95 % KI 0,25-0,65) för andra blödningar.

Patienter som genomgår konvertering

I en prospektiv, randomiserad, öppen, multicenter, explorativ studie med blindad effektmåtsutvärdering (X-VERT) utvärderades 1504 patienter (icke behandlade och tidigare

behandlade med orala antikoagulantia) med icke-valvulärt förmaksflimmer planerade för konvertering för att jämföra rivaroxaban med dosjusterad VKA (randomisering 2:1), vid förebyggande av kardiovaskulära händelser. TEE-ledd (1-5 dagars förbehandling) eller konventionell konvertering (minst 3 veckors förbehandling) användes. Det primära effektmåttet (alla typer av stroke, transitorisk ischemisk attack, systemisk embolism utanför det centrala nervsystemet, hjärtinfarkt och kardiovaskulär död) förekom hos 5 (0,5 %) patienter i rivaroxaban-gruppen (n=978) och hos 5 (1,0 %) patienter i VKA-gruppen (n=492; riskkvot 0,50; 95 % konfidensintervall 0,15-1,73; modifierad intention-to-treat population). Det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) förekom hos 6 (0,6 %) och 4 (0,8 %) av patienterna i rivaroxaban- (n=988) respektive VKA-gruppen (n=499) (riskkvot 0,76; 95 % konfidensintervall 0,21-2,67; säkerhetspopulation). Denna explorativa studie visade att effekten och säkerheten är jämförbar mellan rivaroxaban och VKA-behandlade grupper vid konvertering.

Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI med stentläggning

En randomiserad, öppen, -multicenterstudie (Pioneer AF-PCI) har genomförts på 2124 patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgick PCI med stentläggning för kranskärslsjukdom för att jämföra säkerheten för två rivaroxaban-behandlingsregimer och en VKA-behandling. Patienter randomiserades 1:1:1 till en övergripande 12-månadersbehandling. Patienter med tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack exkluderades.

Grupp 1 behandlades med rivaroxaban 15 mg en gång dagligen (10 mg en gång dagligen för patienter med kreatininclearance 30 - 49 ml/min) plus P2Y₁₂-hämmare. Grupp 2 behandlades med rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen plus DAPT (dubbel trombocythämning, t.ex. klopido­gre­l 75 mg [eller alternativ P2Y₁₂-hämmare] plus lågdos acetylsalicylsyra [ASA] under 1, 6 eller 12 månader. Därefter behandlades patienterna med rivaroxaban 15 mg (eller 10 mg för patienter med kreatininclearance 30 - 49 ml/min) en gång dagligen plus lågdos ASA.

Grupp 3 behandlades med dosjusterad VKA plus DAPT under 1, 6 eller 12 månader. Därefter behandlades patienterna med dosjusterad VKA plus lågdos ASA.

Det primära säkerhetsmåttet, kliniskt signifikanta blödningshändelser, förekom hos 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) respektive 167 (24,0 %) patienter i grupp 1, grupp 2 respektive grupp 3 (HR 0,59; 95 % KI 0,47-0,76; p<0.001, respektive HR 0,63; 95 % KI 0,50-0,80; p<0.001). Det sekundära effektmåttet (kombination av kardiovaskulära händelser, kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke) förekom hos 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) respektive 36 (5,2 %) patienter i grupp 1, grupp 2 respektive grupp 3. Båda rivaroxaban-behandlingsregimerna visade en signifikant minskning av kliniska signifikanta blödningshändelser jämfört med VKA-behandlingen hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgått PCI med stent.

Pioneer AF-PCI-studiens primära syfte var att utreda säkerhet. Data avseende effekt (inklusive tromboemboliska händelser) i denna patientpopulation är begränsade.

Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande DVT och LE

Det kliniska programmet för rivaroxaban utformades för att påvisa rivaroxabans effekt vid initial och fortsatt behandling av akut DVT och LE och förebyggande av återkommande händelser.

Över 12 800 patienter studerades i fyra randomiserade kontrollerade fas III-studier (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension och Einstein Choice). Dessutom gjordes en på förhand specificerad poolad analys av Einstein DVT- och Einstein PE-studierna. Den sammanlagda kombinerade behandlingstiden i alla studierna var upp till 21 månader.

I Einstein DVT studerades 3 449 patienter med akut DVT vid behandling av DVT och förebyggande av återkommande DVT och LE (patienter med symtomatisk LE exkluderades från studien).

Behandlingens längd var 3, 6 eller 12 månader och avgjordes av prövaren.

Under de första tre veckornas behandling av akut DVT gavs 15 mg rivaroxaban två gånger dagligen. Detta följdes av 20 mg rivaroxaban en gång dagligen.

I Einstein PE studerades 4 832 patienter med akut LE vid behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE. Behandlingens längd var 3, 6 eller 12 månader och avgjordes av prövaren.

Under de första tre veckornas behandling av akut LE gavs 15 mg rivaroxaban två gånger dagligen. Detta följdes av 20 mg rivaroxaban en gång dagligen.

I både Einstein DVT- och Einstein PE-studien, bestod jämförelsebehandlingen av enoxaparin givet i minst 5 dagar i kombination med behandling med vitamin K-antagonist tills PT/INR nådde terapeutiskt intervall ($\geq 2,0$). Behandlingen fortsattes med vitamin K-antagonist som dosjusterades för att bibehålla PT/INR-värdet inom det terapeutiska intervallet 2,0-3,0.

I Einstein Extension studerades 1 197 patienter med DVT eller LE för förebyggande av återkommande DVT och LE. Behandlingstidens längd var ytterligare 6 eller 12 månader hos patienter som hade genomgått 6 till 12 månaders behandling för venös tromboembolism och avgjordes av prövaren. Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfördes med placebo.

Einstein DVT, PE och Extension använde sig av samma på förhand definierade primära och sekundära effektmått. Det primära effektmåttet var symtomatisk återkommande VTE, vilket definierades som kombinationen av återkommande DVT, dödlig eller icke-dödlig LE. Det sekundära effektmåttet definierades som kombinationen av återkommande DVT, icke-dödlig DVT och död av alla orsaker.

I Einstein Choice studerades 3 396 patienter med bekräftad symtomatisk DVT och/eller LE som avslutat 6-12 månaders antikoagulationsbehandling för förebyggande av dödlig LE eller icke-dödlig symtomatisk återkommande DVT eller LE. Patienter med en indikation för fortsatt antikoagulationsbehandling i terapeutisk dos uteslöts ur studien. Behandlingstiden var upp till 12 månader beroende på det individuella randomiseringsdatumet (median: 351 dagar). Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen och rivaroxaban 10 mg en gång dagligen jämfördes med 100 mg acetylsalicylsyra en gång dagligen.

Det primära effektmåttet var symtomatisk återkommande VTE, vilket definierades som kombinationen av återkommande DVT, dödlig eller icke-dödlig LE.

Einstein DVT-studien (se tabell 6) visade att rivaroxaban var likvärdig (non-inferior) med enoxaparin/VKA avseende det primära effektmåttet ($p < 0,0001$ (test för non-inferiority); riskkvot: 0,680 (0,443- 1,042), $p = 0,076$ (test för superiority)). Den på förhand specificerade sammantagna kliniska nyttan (primärt effektmått plus större blödning) rapporterades med en riskkvot på 0,67 ((95% konfidensintervall: 0,47 – 0,95), nominellt p-värde $p = 0,027$) till förmån för rivaroxaban. INR-värdena var inom terapeutiskt intervall i genomsnitt 60,3% av tiden för studiens genomsnittliga behandlingstid på 189 dagar, och 55,4%, 60,1% och 62,8% av tiden i grupperna med en planerad behandlingstid på 3, 6 respektive 12 månader. I gruppen som fick enoxaparin/VKA sågs inget tydligt samband mellan genomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid inom terapeutiskt intervall på 2,0 - 3,0) på centernivå i jämnstora tertiler och incidensen av återkommande VTE (p -värde $= 0,932$ för interaktion). I den högsta tertilen baserat på center var riskkvoten för rivaroxaban jämfört med warfarin 0,69 (95% konfidensintervall: 0,35 - 1,35).

Incidensen för det primära säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) såväl som det sekundära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) var likartad i bägge behandlingsgrupperna.

Tabell 6: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein DVT

Studiepopulation	3 449 patienter med symtomatisk akut djup ventrombos	
Behandlingsdos och -längd	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 eller 12 månader N=1 731	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 eller 12 månader N=1 718
Symtomatisk återkommande VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symtomatisk återkommande LE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symtomatisk återkommande DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symtomatisk LE och DVT	1 (0,1 %)	0
Dödlig LE/död där LE inte kan uteslutas	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Allvarlig blödning	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) Rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen i tre veckor följt av 20 mg en gång dagligen

b) Enoxaparin i minst 5 dagar överlappat med och följt av VKA

* $p < 0,0001$ (non-inferiority visavi en på förhand definierad riskkvot på 2,0); riskkvot: 0,680 (0,443 - 1,042), $p=0,076$ (superiority)

Einstein PE-studien (se tabell 7) visade att rivaroxaban var likvärdig (non-inferior) med enoxaparin/VKA avseende det primära effektmåttet ($p=0,0026$ (test för non-inferiority); riskkvot: 1,123 (0,749 - 1,684)). Den på förhand specificerade sammantagna kliniska nyttan (primärt effektmått plus större blödning) rapporterades med en riskkvot på 0,849 ((95% konfidensintervall: 0,633 – 1,139), nominellt p-värde $p=0,275$). INR-värdena var inom terapeutiskt intervall i genomsnitt 63 % av tiden för studiens genomsnittliga behandlingstid på 215 dagar, och 57 %, 62 % och 65 % av tiden i grupperna med en planerad behandlingstid på 3, 6 respektive 12 månader. I gruppen som fick enoxaparin/VKA sågs inget tydligt samband mellan genomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid inom terapeutiskt intervall på 2,0 - 3,0) på centernivå i jämnstora tertiler och incidensen av återkommande VTE (p -värde =0,082 för interaktion). I den högsta tertilen baserat på center var riskkvoten för rivaroxaban jämfört med warfarin 0,642 (95% konfidensintervall: 0,277 - 1,484).

Incidensen för det primära säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) var något lägre i rivaroxabangruppen (10,3 % (249/2412)) än i enoxaparin/VKA-gruppen (11,4 % (274/2405)). Incidensen av det sekundära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) var lägre i rivaroxabangruppen (1,1 % (26/2412)) än i enoxaparin/VKA-gruppen (2,2 % (52/2405)) med en riskkvot på 0,493 (95 % konfidensintervall: 0,308 – 0,789).

Tabell 7: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein PE

Studiepopulation	4 832 patienter med symtomatisk akut lungemboli	
Behandlingsdos och –längd	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 eller 12 månader N=2 419	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 eller 12 månader N=2 413
Symtomatisk återkommande VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symtomatisk återkommande LE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symtomatisk återkommande DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symtomatisk LE och DVT	0	2 (<0,1 %)
Dödlig LE/död där LE inte kan uteslutas	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Allvarlig blödning	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen i tre veckor följt av 20 mg en gång dagligen

b) Enoxaparin i minst 5 dagar, överlappat med och följt av VKA

* $p < 0,0026$ (non-inferiority visavi en på förhand definierad riskkvot på 2,0); riskkvot: 1,123 (0,749 - 1,684)

En på förhand specificerad poolad analys av utfallet av Einstein DVT- och Einstein PE-studierna gjordes (se tabell 8).

Tabell 8: Effekt- och säkerhetsresultat från poolad analys av fas III Einstein DVT och Einstein PE

Studiepopulation	8 281 patienter med symtomatisk akut djup ventrombos eller lungemboli	
Behandlingsdos och –längd	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 eller 12 månader N=4 150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 eller 12 månader N=4 131
Symtomatisk återkommande VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symtomatisk återkommande LE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symtomatisk återkommande DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symtomatisk LE och DVT	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
Dödlig LE/död där LE inte kan uteslutas	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Allvarlig blödning	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

a) Rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen i tre veckor följt av 20 mg en gång dagligen

b) Enoxaparin i minst 5 dagar, överlappat med och följt av VKA

* $p < 0,0001$ (non-inferiority visavi en på förhand definierad riskkvot på 1,75); riskkvot: 0,886 (0,661 - 1,186)

Den på förhand specificerade sammantagna kliniska nyttan (primärt effektmått plus allvarlig blödning) för den poolade analysen rapporterades med en riskkvot på 0,771 ((95 % konfidensintervall: 0,614 – 0,967), nominellt p-värde p=0,0244).

I Einstein Extension-studien (se tabell 9) var rivaroxaban överlägsen placebo avseende primära och sekundära effektmått. För det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) sågs en icke-signifikant numeriskt högre incidens för patienter som behandlades med rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med placebo. För det sekundära säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) sågs högre incidens för patienter som behandlades med rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med placebo.

Tabell 9: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein Extension

Studiepopulation	1 197 patienter, fortsatt behandling och förebyggande av återkommande venös tromboembolism	
Behandlingsdos och -längd	Rivaroxaban^{a)} 6 eller 12 månader N=602	Placebo 6 eller 12 månader N=594
Symtomatisk återkommande VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symtomatisk återkommande LE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symtomatisk återkommande DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Dödlig LE/död där LE inte kan uteslutas	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Allvarlig blödning	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Kliniskt relevant icke-allvarlig blödning	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen

* p < 0,0001 (superiority), riskkvot: 0,185 (0,087 - 0,393)

I Einstein Choice-studien (se tabell 10) var både rivaroxaban 20 mg och 10 mg överlägsna 100 mg acetylsalicylsyra avseende det primära effektmåttet. Det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) var likartad för patienter behandlade med rivaroxaban 20 mg och 10 mg en gång dagligen jämfört med 100 mg acetylsalicylsyra.

Tabell 10: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein Choice

Studiepopulation	3 396 patienter, fortsatt behandling av återkommande venös tromboembolism		
Behandlingsdos	Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen N=1 107	Rivaroxaban 10 mg en gång dagligen N=1 127	Acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=1 131
Behandlingstid, median [interkvartilintervall]	349 [189-362] dagar	353 [190-362] dagar	350 [186-362] dagar
Symtomatisk återkommande VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symtomatisk återkommande LE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symtomatisk återkommande DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Dödlig LE/död där LE inte kan uteslutas	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symtomatisk återkommande VTE, hjärtinfarkt, stroke eller icke-CNS systemisk embolism	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Allvarlig blödning	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Kliniskt relevant icke-allvarlig blödning	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symtomatisk återkommande VTE eller allvarlig blödning (slutlig klinisk nytta)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* p<0,001(superiority) rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,34 (0,20-0,59)

** p<0,001 (superiority) rivaroxaban 10 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,26 (0,14-0,47)

⁺ Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominellt)

⁺⁺ Rivaroxaban 10 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominellt)

Utöver fas III-programmet EINSTEIN har en prospektiv, icke-interventions, öppen kohortstudie (XALIA) genomförts med central adjudicering av händelser såsom återkommande VTE, allvarliga blödningar och död. 5 142 patienter med akut DVT inkluderades i studien för att undersöka den långsiktiga säkerheten för rivaroxaban jämfört med standard-antikoagulationsbehandling i klinisk praxis. Andelen allvarliga blödningar, återkommande VTE samt alla dödsorsaker för rivaroxaban var 0,7%, 1,4% respektive 0,5%. Det fanns skillnader i patienters baslinjedata som inkluderade ålder, cancer och njurfunktion. En fördefinierad så kallad stratifierad propensity score analys användes för att justera för uppmätta skillnader i baslinjedata. Kvarvarande störfaktorer kan dock, trots detta, påverka resultatet. Justerade riskkvoter användes för att jämföra rivaroxaban och standardbehandling avseende allvarliga blödningar, återkommande VTE samt alla dödsorsaker. Riskkvoterna var 0,77 (95% KI 0,40 - 1,50), 0,91 (95% KI 0,54 - 1,54) respektive 0,51 (95% KI 0,24 - 1,07).

Dessa resultat hos patienter som observerades i klinisk praxis överensstämmer med den fastställda säkerhetsprofilen för denna indikation.

I en icke-interventionell studie, som efter godkännandet för försäljning utfördes på över 40 000 patienter utan cancer i anamnesen från fyra länder, ordinerades rivaroxaban för behandling eller förebyggande av DVT och LE. Händelsefrekvenserna per 100 patientår för symtomatiska/kliniskt synbara VTEhändelser/tromboemboliska händelser som ledde till sjukhusinläggning varierade mellan 0,64 (95 % KI 0,40-0,97) i Storbritannien och 2,30 (95 % KI 2,11-2,51) i Tyskland. Blödning som ledde till sjukhusinläggning uppkom med händelsefrekvenser per 100 patientår på 0,31 (95 % KI 0,23-0,42) för intrakraniell blödning, 0,89 (95 % KI 0,67-1,17) för gastrointestinal blödning, 0,44 (95 % KI 0,26-0,74) för urogenital blödning och 0,41 (95 % KI 0,31-0,54) för andra blödningar.

Pediatrik population

Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatrika patienter

Sammanlagt 727 barn med bekräftad akut VTE, varav 528 fick rivaroxaban, studerades i 6 oblidade pediatrika multicenterstudier. Kroppsviktsjusterad dosering hos patienter från födsel till under 18 år resulterade i rivaroxaban-exponering liknande den som observerats hos vuxna DVT-patienter behandlade med rivaroxaban 20 mg en gång dagligen, vilket bekräftats i fas III-studien (se avsnitt 5.2).

Fas III-studien EINSTEIN Junior var en randomiserad, aktiv kontrollerad, oblidad klinisk multicenterstudie med 500 pediatrika patienter (i åldern från födsel till < 18 år) med bekräftad akut VTE. I studien ingick 276 barn i åldern 12 till < 18 år, 101 barn i åldern 6 till < 12 år, 69 barn i åldern 2 till < 6 år och 54 barn i åldern < 2 år.

VTE klassificerades som antingen central venkateter-relaterad VTE (CVC-VTE; 90/335 patienter i rivaroxabangruppen, 37/165 patienter i jämförelsegruppen), cerebral venös sinustrombos (CVST; 74/335 patienter i rivaroxabangruppen, 43/165 patienter i jämförelsegruppen) och övriga inklusive DVT och PE (icke-CVC-VTE; 171/335 patienter i rivaroxabangruppen, 85/165 patienter i jämförelsegruppen). Den vanligaste manifestationen av venöstrombos hos barn i åldern 12 till < 18 år var icke-CVC-VTE hos 211 (76,4 %); hos barn åldern 6 till < 12 år och i åldern 2 till < 6 år var CVST hos 48 (47,5 %) respektive 35 (50,7 %) och hos barn i åldern < 2 år var CVC-VTE hos 37 (68,5 %). Det ingick inga barn < 6 månader med CVST i rivaroxabangruppen. 22 av patienterna med CVST hade en CNS-infektion (13 patienter i rivaroxabangruppen och 9 i jämförelsegruppen).

VTE utlöstes av bestående, övergående eller både bestående och övergående riskfaktorer hos 438 (87,6 %) barn.

Patienter fick initial behandling med terapeutiska doser av ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (LMWH) eller fondaparinux i minst 5 dagar, och randomiserades i förhållandet 2:1 till att få antingen kroppsviktsjusterade doser rivaroxaban eller jämförelsegrupp (hepariner, VKA) under studiens huvudsakliga behandlingsperiod på 3 månader (1 månad för barn < 2 år med CVC-VTE). Om det var kliniskt möjligt upprepades den bilddiagnostiska undersökningen som utförts vid baslinjen i slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden. Studiebehandlingen kunde avbrytas vid denna tidpunkt eller, efter provarens samtycke fortsätta i upp till totalt 12 månader (för barn < 2 år med CVC-VTE upp till 3 månader).

Det primära effektmåttet var symtomatisk återkommande VTE. Det primära säkerhetsmåttet var allvarlig blödning och kliniskt relevant icke-allvarlig blödning (clinically relevant non-major bleeding, CRNMB). Alla effekt- och säkerhetsresultatbedömdes centralt av en oberoende kommitté som var blindad för behandlingen. Effekt- och säkerhetsresultat visas i tabell 11 och 12 nedan.

Återkommande VTE förekom hos 4 av 335 patienter i rivaroxabangruppen och hos 5 av 165 patienter i jämförelsegruppen. Allvarlig blödning och CRNMB rapporterades hos 10 av 329 patienter (3 %) behandlade med rivaroxaban och hos 3 av 162 patienter (1,9 %) som behandlades med jämförelseläkemedel. Klinisk nettofördel (symtomatisk återkommande VTE plus allvarlig blödning)

rapporterades hos 4 av 335 patienter rivaroxabangruppen och hos 7 av 165 patienter i jämförelsegruppen. Normalisering av trombosbördan vid upprepad bilddiagnostik förekom hos 128 av 335 patienter som behandlades med rivaroxaban och hos 43 av 165 patienter i jämförelsegruppen. Dessa resultat var på det hela taget likartade bland åldersgrupper. Det fanns 119 (36,2 %) barn med någon form av behandlingsrelaterad blödning i rivaroxabangruppen och 45 (27,8 %) barn i jämförelsegruppen.

Tabell 11: Effektnytt i slutet av huvudbehandlingsperioden

Händelse	Rivaroxaban N = 335*	Jämförelse- läkemedel N = 165*
Återkommande VTE (primärt effektmått)	4 (1,2 %, 95 % KI 0,4 %-3,0 %)	5 (3,0 %, 95 % KI 1,2 %-6,6 %)
Symtomatisk återkommande VTE + asymtomatisk försämring vid upprepad bilddiagnostik	5 (1,5 %, 95 % KI 0,6 %-3,4 %)	6 (3,6 %, 95 % KI 1,6 %-7,6 %)
Symtomatisk återkommande VTE + asymtomatisk försämring + ingen förändring vid upprepad bilddiagnostik	21 (6,3 %, 95 % KI 4,0 %-9,2 %)	19 (11,5 %, 95 % KI 7,3 %-17,4 %)
Normalisering vid upprepad bilddiagnostik	128 (38,2 %, 95 % KI 33,0 %-43,5 %)	43 (26,1 %, 95 % KI 19,8 %-33,0 %)
Symtomatisk återkommande VTE + allvarlig blödning (klinisk nettofördel)	4 (1,2 %, 95 % KI 0,4 %-3,0 %)	7 (4,2 %, 95 % KI 2,0 %-8,4 %)
Fatal eller icke-fatal lungemboli	1 (0,3 %, 95 % KI 0,0 %-1,6 %)	1 (0,6 %, 95 % KI 0,0 %-3,1 %)

*FAS = fullständig analysuppsättning (*full analysis set*), alla barn som randomiserats

Tabell 12: Säkerhetsresultat i slutet av huvudbehandlingsperioden

	Rivaroxaban N = 329*	Jämförelse- läkemedel N = 162*
Allvarlig blödning + CRNMB (primärt säkerhetsmått)	10 (3,0 %, 95 % KI 1,6 %-5,5 %)	3 (1,9 %, 95 % KI 0,5 %-5,3 %)
Allvarlig blödning	0 (0,0 %, 95 % KI 0,0 % 1,1 %)	2 (1,2 %, 95 % KI 0,2 %-4,3 %)
Någon form av behandlingskrävande blödning	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

*SAF = säkerhetsanalysuppsättning (*safety analysis set*), alla barn som randomiserats och som fått minst 1 dos av prövningsläkemedlet

Rivaroxabans effekt- och säkerhetsprofil var i stort sett likvärdig mellan den pediatrika VTE-populationen och den vuxna DVT/PE-populationen, dock var andelen som fick någon form av blödning högre i pediatrika VTE-populationen i jämförelse med den vuxna DVT/PE-populationen.

Patienter med trippelpositivt antifosfolipidsyndrom av högrisktyp

I en randomiserad, av prövaren sponsrad, öppen multicenterstudie med blindad bedömning av effektmått jämfördes rivaroxaban med warfarin hos patienter med befintlig eller tidigare trombos, som har fått diagnosen antifosfolipidsyndrom och löper hög risk för tromboemboliska händelser (positiva för alla tre antifosfolipidtester: lupus antikoagulans, antikardiolipin-antikroppar och anti-beta 2-

glykoprotein I-antikroppar). Prövningen avbröts i förtid efter registrering av 120 patienter, till följd av ett överskott av händelser bland patienterna i rivaroxaban-armen. Genomsnittlig uppföljning var 569 dagar. 59 patienter randomiserades till rivaroxaban 20 mg (15 mg för patienter med kreatininclearance (CrCl) < 50 ml/min) och 61 till warfarin (INR 2,0–3,0). Tromboemboliska händelser uppträdde hos 12 % av patienterna som randomiserades till rivaroxaban (4 ischemiska stroke och 3 hjärtinfarkter). Inga händelser rapporterades hos patienterna som randomiserades till warfarin. Större blödningar uppträdde hos 4 patienter (7 %) i rivaroxaban-gruppen och 2 patienter (3 %) i warfarin-gruppen.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller rivaroxaban för alla grupper av den pediatrika populationen för förebyggande av tromboemboliska händelser (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Följande information är baserad på data erhållna hos vuxna:

Rivaroxaban absorberas snabbt, varvid maximala koncentrationer (C_{max}) uppnås 2 - 4 timmar efter tablettintag.

Den orala absorptionen av rivaroxaban är nästan fullständig och den orala biotillgängligheten är hög (80 – 100%) för en dos på en tablett á 2,5 mg och 10 mg, oavsett om dosen intas på fastande mage eller i samband med föda. Intag tillsammans med föda påverkar inte AUC eller C_{max} för rivaroxaban vid dosen 2,5 mg och 10 mg.

På grund av minskad absorptionsgrad är den orala biotillgängligheten för 20 mg-tabletten 66 % på fastande mage. När rivaroxaban 20 mg tabletter tas tillsammans med föda ökar genomsnittligt AUC med 39 % jämfört med tablettintag på fastande mage, vilket indikerar så gott som fullständig absorption och hög oral biotillgänglighet. Rivaroxaban 15 mg och 20 mg ska tas tillsammans med föda (se avsnitt 4.2).

Rivaroxabans farmakokinetik är på fastande mage i det närmaste linjär upp till 15 mg en gång dagligen. Vid intag tillsammans med föda uppvisar rivaroxaban 10 mg, 15 mg och 20 mg dosproportionalitet. Vid högre doser av rivaroxaban ses en upplösning begränsad absorption med minskad biotillgänglighet och minskad absorptionshastighet vid ökad dos. Variabiliteten i farmakokinetiken för rivaroxaban är måttlig med en interindividuell variabilitet (CV%) som sträcker sig från 30% till 40%.

Absorptionen av rivaroxaban är beroende av platsen för dess frisättning i mag-tarmkanalen. En minskning på 29 % och 56 % av AUC och C_{max} jämfört med tablett rapporterades när rivaroxabangranulat frisattes i den proximala tunntarmen. Exponeringen minskar ytterligare när rivaroxaban frisätts i den distala tunntarmen eller colon ascendens. Administrering av rivaroxaban distalt om magsäcken bör således undvikas eftersom det kan leda till nedsatt absorption och tillhörande rivaroxabanexponering.

Biotillgängligheten (AUC och C_{max}) var jämförbar för 20 mg rivaroxaban administrerat oralt som en krossad tablett blandad med äppelmos, eller upplöst i vatten, och administrering via en magsond följt av en flytande måltid, jämfört med en hel tablett. Med tanke på den förutsägbara dosproportionerliga farmakokinetiska profilen för rivaroxaban kan resultaten för biotillgänglighet från den här studien troligtvis appliceras på lägre doser av rivaroxaban.

Pediatrik population

Barn fick rivaroxaban som tablett eller som oral suspension under eller i nära anslutning till matning eller födointag och med en normal portion vätska för att säkerställa pålitlig dosering till barn. Liksom hos vuxna absorberas rivaroxaban snabbt hos barn efter oral administrering i tablettform eller efter administrering i form av granulatformulering till oral suspension. Ingen skillnad i absorptionshastigheten och inte heller i omfattningen av absorption observerades mellan tablettformuleringen och formuleringen granulat till oral suspension. Inga PK-data efter intravenös administrering till barn finns tillgängliga och rivaroxabans absoluta biotillgänglighet hos barn är därmed okänd. En minskning i den relativa biotillgängligheten för högre doser (i mg/kg kroppsvikt)

konstaterades, vilket tyder på absorptionsbegränsningar för högre doser, även vid intag tillsammans med mat.

Rivaroxaban 15 mg-tabletter ska tas i samband med matning eller tillsammans med föda (se avsnitt 4.2).

Distribution

Plasmaproteinbindningen hos vuxna är hög, cirka 92% till 95% med huvudsaklig bindning till serumalbumin. Distributionsvolymen är måttlig, varvid V_{ss} är cirka 50 liter.

Pediatrisk population

Inga data om rivaroxabans specifika plasmaproteinbindning hos barn finns tillgängliga. Inga PK-data efter intravenös administrering av rivaroxaban till barn finns tillgängliga. V_{ss} beräknad med populationsfarmakokinetisk modellering för barn (åldersintervall 0 till < 18 år) efter oral administrering av rivaroxaban är beroende av kroppsvikt och kan beskrivas med en allometrisk funktion, med ett medelvärde på 113 l för försökspersoner med en kroppsvikt på 82,8 kg.

Metabolism och eliminering

Hos vuxna undergår ca två tredjedelar av tillförd dos rivaroxaban metabolisk nedbrytning, varav hälften därefter elimineras renalt och hälften via faeces. Den sista tredjedelen av tillförd dos utsöndras direkt via njurarna som oförändrad aktiv substans i urinen, huvudsakligen genom aktiv renal sekretion. Rivaroxaban metaboliseras via CYP3A4, CYP2J2 och CYP-oberoende mekanismer. Oxidativ nedbrytning av morfolinondelen och hydrolys av amidbindningarna är de huvudsakliga ställena för biotransformation. Baserat på *in vitro*-undersökningar är rivaroxaban ett substrat för transportproteinerna P-gp (P-glycoprotein) och Bcrp (breast cancer resistance protein). Oförändrat rivaroxaban är den viktigaste föreningen i human plasma utan att några viktigare eller aktiva cirkulerande metaboliter förekommer. Med ett systemiskt clearance på omkring 10 l/h kan rivaroxaban klassificeras som en substans med lågt clearance. Efter intravenös administrering av 1 mg är eliminationshalveringstiden ungefär 4,5 timmar. Efter oral administrering begränsas eliminationen av absorptionshastigheten. Rivaroxaban elimineras från plasma med genomsnittliga halveringstider på 5 till 9 timmar hos unga individer, och med terminala halveringstider på 11 till 13 timmar hos äldre.

Pediatrisk population

Inga metabolismdata specifika för barn finns tillgängliga. Inga PK-data efter intravenös administrering av rivaroxaban till barn finns tillgängliga. Elimination beräknad med populationsfarmakokinetisk modellering hos barn (åldersintervall 0 till < 18 år) efter oral administrering av rivaroxaban är beroende av kroppsvikt och kan beskrivas med en allometrisk funktion, med ett genomsnitt på 8 l/timme för försökspersoner med en kroppsvikt på 82,8 kg. Det geometriska medelvärdet för eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) beräknad med populationsfarmakokinetisk modellering minskar med sjunkande ålder och låg mellan 4,2 timmar hos ungdomar till cirka 3 timmar hos barn i åldern 2-12 år ner till 1,9 respektive 1,6 timmar hos barn i åldern 0,5-< 2 år och yngre.

Särskilda populationer

Kön

Hos vuxna fanns inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik och farmakodynamik mellan manliga och kvinnliga patienter. En explorativ analys visade inte några relevanta skillnader i rivaroxabanexponering mellan pojkar och flickor.

Äldre

Äldre patienter visade högre plasmakoncentrationer än yngre patienter med genomsnittliga AUC-värden omkring 1,5-faldigt högre, huvudsakligen på grund av reducerad total clearance och njurclearance. Ingen dosjustering är nödvändig.

Olika viktkategorier

Hos vuxna hade extrema kroppsvikter (<50 kg eller >120 kg) endast en liten inverkan på plasmakoncentrationer av rivaroxaban (mindre än 25 %). Ingen dosjustering är nödvändig.

Hos barn doseras rivaroxaban baserat på kroppsvikt. En explorativ analys visade ingen relevant effekt av undervikt eller fetma på rivaroxabanexponering hos barn.

Interetniska skillnader

Hos vuxna iakttofs inga kliniskt relevanta interetniska skillnader bland kaukasiska, afroamerikanska, latinamerikanska, japanska eller kinesiska patienter beträffande farmakokinetiken och farmakodynamiken för rivaroxaban.

En explorativ analys visade inga relevanta interetniska skillnader i rivaroxabanexponering bland japanska, kinesisk eller asiatiska barn utanför Japan och Kina jämfört med respektive totala pediatrika population.

Nedsatt leverfunktion

Cirrotiska vuxna patienter med lätt nedsatt leverfunktion (klassificerade som Child Pugh A) uppvisade endast mindre förändringar i farmakokinetiken för rivaroxaban (1,2-faldig ökning av rivaroxaban AUC i genomsnitt), nästan jämförbara med deras matchade friska kontrollgrupp. Hos cirrotiska patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (klassificerad som Child Pugh B) ökade genomsnittligt AUC för rivaroxaban signifikant 2,3-faldigt i jämförelse med friska frivilliga. Obundet AUC ökade 2,6-faldigt. Dessa patienter hade även en minskad renal elimination av rivaroxaban, i likhet med patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Det finns inga data på patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Hämningen av faktor Xa-aktivitet ökade med en faktor på 2,6 hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion i jämförelse med friska frivilliga. Förlängning av PT ökade på samma sätt med en faktor på 2,1. Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion var känsligare för rivaroxaban vilket resulterade i ett brantare PK/PD-förhållande mellan koncentration och PT.

Rivaroxaban är kontraindicerat hos patienter med leversjukdom förknippad med koagulopati och en kliniskt relevant blödningsrisk, inkluderande cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 4.3).

Inga kliniska data finns tillgängliga för barn med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Hos vuxna fanns en ökning av rivaroxabanexponeringen som motsvaras av minskningen i njurfunktion vid bedömning genom mätningar av kreatininclearance. Hos personer med lätt (kreatininclearance 50 - 80 ml/min), måttligt (kreatininclearance 30 - 49 ml/min) och svårt (kreatininclearance 15 - 29 ml/min) nedsatt njurfunktion var plasmakoncentrationerna för rivaroxaban (AUC) 1,4-, 1,5- respektive 1,6-faldigt förhöjda. Motsvarande öknings av de farmakodynamiska effekterna var mera uttalade. Hos personer med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion var den totala inhibitionen av faktor Xa-aktiviteten förhöjd med en faktor 1,5, 1,9 respektive 2,0 jämfört med friska frivilliga. Förlängningen av PT ökade på liknande sätt med en faktor 1,3, 2,2 respektive 2,4. Det finns inga tillgängliga data från patienter med kreatininclearance <15 ml/min.

På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas rivaroxaban inte vara dialyserbart.

Användning hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte. Rivaroxaban bör användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15–29 ml/min (se avsnitt 4.4).

Inga kliniska data finns tillgängliga för barn 1 år eller äldre med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet < 50 ml/min/1,73 m²).

Farmakokinetiska data hos patienter

Hos patienter som fick 20 mg rivaroxaban en gång dagligen för behandling av akut DVT var det geometriska medelvärdet av koncentrationen (90% prediktionsintervall) 2 - 4 timmar respektive ca. 24 timmar efter dosintag (vilket ungefärligen motsvarar maximala och minimala koncentrationer under doseringsintervallet) 215 (22 - 535) respektive 32 (6 - 239) mikrog/l.

För pediatrika patienter med akut VTE som fick kroppsviktsjusterat rivaroxaban som resulterade i en exponering likartad den hos vuxna DVT-patienter som fick 20 mg rivaroxaban en gång dagligen, sammanfattas det geometriska medelvärdet av koncentrationer (90 % intervall) vid provtagningstidsintervallen, vilka ungefärligen motsvarar maximala och minimala koncentrationer under doseringsintervallet, i tabell 13.

Tabell 13: Sammanfattande statistik (geometriskt medelvärde [90 % intervall]) för plasmakoncentrationer av rivaroxaban vid steady state (mikrogram/l) enligt doseringsregim och ålder

Tidsintervall								
o.d.	N	12 - < 18 år	N	6 - < 12 år				
2,5-4 tim efter	171	241,5 (105 - 484)	24	229,7 (91,5 - 777)				
20-24 tim efter	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 tim efter	36	145,4 (46,0 - 343)	38	171,8 (70,7 - 438)	2	n.c.		
10-16 tim efter	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	Födelse - < 2 år	N	0,5 - < 2 år	N	Födelse - < 0,5 år
0,5-3 tim efter	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 tim efter	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. = en gång dagligen, b.i.d. = två gånger dagligen, t.i.d. = tre gånger dagligen, n.c. = ej beräknat
Värden under den lägre kvantifieringsgränsen (LLOQ) ersattes med 1/2 LLOQ för den statistiska beräkningen (LLOQ = 0,5 mikrogram/l).

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Det farmakokinetiska/farmakodynamiska (PK/PD) förhållandet mellan plasmakoncentrationen för rivaroxaban och flera farmakodynamiska parametrar (hämning av faktor Xa, PT, aPTT, Heptest) har utvärderats efter administrering av varierande doser (5-30 mg två gånger dagligen). Förhållandet mellan rivaroxabankoncentrationen och faktor Xa-aktiviteten beskrevs bäst av en $E_{\max}$ -modell. För PT beskrevs data generellt bättre av den linjära intercept-modellen. Beroende på de olika PT-reagens som använts varierade lutningen avsevärt. När Neoplastin PT användes var baslinjen för PT ungefär 13 s och lutningen var omkring 3 till 4 s/(100 mikrog/l). Resultaten från PK/PD-analyserna från fas II och III överensstämde med de data som faststälts hos friska frivilliga.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt har inte fastställts för indikationen förebyggande av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer för barn och ungdomar upp till 18 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet (enstaka dosering) fototoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet och juvenil toxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Effekten som observerats vid allmäntoxicitetsstudier (upprepad dosering) förklaras huvudsakligen av den uttalade farmakodynamiska aktiviteten hos rivaroxaban. Hos råttor har man vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer sett en ökning av plasmanivåerna IgG och IgA.

Hos råttor sågs inte några effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet relaterad till den farmakologiska verkningsmekanismen hos rivaroxaban (t.ex. blödningskomplikationer). Embryo-fetal toxicitet (post-implantal förlust, fördröjd/progressiv benbildning, multipla svagt färgade hepatiska fläckar) och en ökad förekomst av vanliga missbildningar och placentala förändringar har observerats vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer. I pre- och postnatale studier på råttor sågs minskad livsduglighet hos avkomman vid doser som var toxiska för mödrarna.

Rivaroxaban undersöktes hos juvenila råttor med en behandlingstid på upp till 3 månader med start 4 dagar postnalt vilket visade en oberoende dosrelaterad ökning av periinsulära blödningar. Inga belägg för målorganspecifik toxicitet sågs.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Kroskarmellosnatrium (E468)
Natriumlaurilsulfat (E487)
Hypromellos 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Cellulosa, mikrokristallin (E460)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)
Magnesiumstearat (E572)

Filmdragering

Makrogol 4000 (E1521)
Hypromellos 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Krossade tabletter

Krossade rivaroxaban-tabletter är stabila i vatten och i äppelmos i upp till 4 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klart PVC/aluminiumblistar i kartong med 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 eller 100 filmdragerade tabletter eller perforerat endosblistar i kartong med 10 x 1 eller 100 x 1 tabletter.
HDPE-burk med vitt opakt barnskyddande polypropenlock och induktionsförsegling.
Förpackningsstorlek: 30 eller 90 filmdragerade tabletter.
HDPE-burk med vitt opakt skruvlock av polypropen och induktionsförsegling.
Förpackningsstorlek: 500 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Krossning av tabletter

Rivaroxaban-tabletter kan krossas och suspenderas i 50 ml vatten och administreras via en nasogastrisk sond eller en näringssond efter att sondens placering i magsäcken bekräftats. Sonden ska därefter spolas med vatten. Eftersom rivaroxabanabsorption beror på den aktiva substansens frisättningsställe, administrering av rivaroxaban distalt om magsäcken ska undvikas, eftersom detta kan orsaka reducerad absorption och därmed reducerad exponering för den aktiva substansen. Efter administrering av en krossad 15 mg eller 20 mg rivaroxaban-tablett ska dosen omedelbart följas av sondmatning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1488/024-038

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 november 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivaroxaban Accord 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg rivaroxaban.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller 27,90 mg laktos (som monohydrat), se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Mörkröda, runda, bikonvexa filmdragerade tabletter, cirka 6,00 mm i diameter, präglade med "IL3" på ena sidan och släta på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer med en eller flera riskfaktorer, såsom hjärtsvikt, hypertoni, ålder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack.

Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE), och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna. (Se avsnitt 4.4 avseende hemodynamiskt instabila patienter med lungemboli.)

Pediatrisk population

Behandling av venös tromboembolism (VTE) och förebyggande av återkommande VTE hos barn och ungdomar under 18 år som väger mer än 50 kg efter minst 5 dagars initial parenteral antikoagulationsbehandling.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna

Rekommenderad dos är 20 mg en gång dagligen, vilket också är den rekommenderade maxdosen.

Rivaroxaban Accord är avsett för långtidsbehandling under förutsättning att nyttan av att förebygga stroke och systemisk embolism överväger risken för blödning (se avsnitt 4.4).

Om en dos glöms ska patienten ta Rivaroxaban Accord omedelbart och fortsätta följande dag som tidigare med en tablett dagligen. Dosen ska inte fördubblas under en och samma dag för att kompensera för en glömd dos.

Behandling av DVT, behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna
 Rekommenderad dos för initial behandling av akut DVT eller LE är 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna, följt av 20 mg en gång dagligen för fortsatt behandling och förebyggande av återkommande DVT och LE.

Kort behandlingstid (minst 3 månader) ska övervägas hos patienter med DVT eller LE utlöst av större övergående riskfaktorer (dvs. nyligen genomgången större operation eller trauma). Längre behandlingstid ska övervägas hos patienter med DVT eller LE utlöst av andra faktorer än större övergående riskfaktorer, DVT eller LE utan utlösande faktorer eller återkommande DVT eller LE.

När förlängd profylax av återkommande DVT och LE är indicerat (efter att minst 6 månaders behandling av DVT eller LE har avslutats) är rekommenderad dos 10 mg en gång dagligen. Hos patienter som anses ha hög risk för DVT eller LE, såsom de med komplicerade komorbiditeter, eller som har utvecklat återkommande DVT eller LE på förlängd profylax med Rivaroxaban Accord 10 mg en gång dagligen, ska Rivaroxaban Accord 20 mg en gång dagligen övervägas.

Behandlingslängden och dosvalet ska anpassas individuellt efter noggrann bedömning av nyttan av behandling jämfört med risken för blödning (se avsnitt 4.4).

	Tidsperiod	Doseringsschema	Total dygnsdos
Behandling och förebyggande av återkommande DVT och LE	Dag 1-21	15 mg två gånger dagligen	30 mg
	Dag 22 och framåt	20 mg en gång dagligen	20 mg
Förebyggande av återkommande DVT och LE	Efter att minst 6 månaders behandling av DVT eller LE har avslutats	10 mg en gång dagligen eller 20 mg en gång dagligen	10 mg eller 20 mg

För att underlätta doseringsbytet för behandling av DVT/LE från 15 mg till 20 mg efter dag 21 finns för de fyra första veckorna en upptrappningsförpackning av Rivaroxaban Accord tillgänglig.

Om en dos glöms under behandlingsfasen med 15 mg två gånger dagligen (dag 1 - 21) ska patienten ta Rivaroxaban Accord omedelbart för att säkerställa intag av 30 mg rivaroxaban dagligen. I detta fall kan två 15 mg tabletter tas samtidigt. Följande dag ska patienten fortsätta med det vanliga intaget av 15 mg två gånger dagligen som rekommenderat.

Om en dos glöms under behandlingsfasen med en tablett dagligen, ska patienten ta Rivaroxaban Accord omedelbart och fortsätta följande dag som tidigare med en tablett dagligen. Dosen ska inte fördubblas under en och samma dag för att kompensera för en glömd dos.

Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos barn och ungdomar

Behandling med Rivaroxaban Accord hos barn och ungdomar under 18 år ska påbörjas efter minst 5 dagars initial parenteral antikoagulationsbehandling (se avsnitt 5.1).

Dosen för barn och ungdomar beräknas utifrån kroppsvikt.

- Kroppsvikt 50 kg eller mer:
 en dos på 20 mg rivaroxaban en gång dagligen rekommenderas. Detta är den maximala dygnsdosen.
- Kroppsvikt från 30 kg till 50 kg:
 en dos på 15 mg rivaroxaban en gång dagligen rekommenderas. Detta är den maximala dygnsdosen.
- För patienter med en kroppsvikt under 30 kg, läs produktresuméerna till andra marknadsförda läkemedel som innehåller rivaroxaban granulat till oral suspension.

Ett barns vikt ska övervakas och dosen ses över regelbundet. Detta för att säkerställa att en terapeutisk dos bibehålls.

Behandlingen ska fortsätta i minst 3 månader hos barn och ungdomar. Behandling kan förlängas upp till 12 månader om kliniskt behov föreligger. Det finns inga data tillgängliga från barn som stödjer en dosminskning efter 6 månaders behandling. Nyttar-riskförhållandet för fortsatt behandling efter 3 månader ska utvärderas på individuell basis där risken för återkommande trombos vägs mot den potentiella blödningsrisken.

Om en dos glöms ska den glömda dosen tas så snart som möjligt efter att man blivit varse om detta, men endast samma dag. Om detta inte är möjligt ska patienten hoppa över dosen och fortsätta med nästa ordinerade dos. Patienten ska inte ta två doser för att kompensera för en glömd dos.

Byte från vitamin K-antagonister (VKA) till rivaroxaban

- Förebyggande av stroke och systemisk embolism:
VKA-behandling ska avslutas och behandling med Rivaroxaban Accord påbörjas när internationellt normaliserat ratio (INR) är $\leq 3,0$.
- Behandling för DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser hos vuxna samt behandling av VTE och förebyggande av återkommande händelser hos pediatrika patienter:
VKA-behandling ska avslutas och behandling med Rivaroxaban Accord påbörjas när INR är $\leq 2,5$.

Då patienter byter från VKA till rivaroxaban kommer INR-värdet att vara falskt förhöjt efter intag av rivaroxaban. INR är inte en valid metod för att bestämma den antikoagulatoriska effekten av rivaroxaban och ska därför inte användas (se avsnitt 4.5).

Byte från rivaroxaban till vitamin K-antagonister (VKA)

Det finns en risk för otillräcklig antikoagulation vid byte från rivaroxaban till VKA. Kontinuerlig adekvat antikoagulation måste säkerställas vid varje byte till ett alternativt antikoagulantium. Det bör noteras att rivaroxaban kan bidra till ett förhöjt INR-värde.

Hos patienter som byter från rivaroxaban till VKA ska VKA ges samtidigt tills INR är $\geq 2,0$. Under de två första dagarna av övergångsperioden ska vanlig startdosering av VKA ges, följd av VKA-dosering baserat på INR-bestämning. Så länge patienten står på både rivaroxaban och VKA bör INR inte testas tidigare än 24 timmar efter den föregående dosen av rivaroxaban, men före nästa dos. När behandling med Rivaroxaban Accord har avslutats kan INR bestämmas med tillförlitlighet minst 24 timmar efter den sista dosen (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Pediatrika patienter:

Barn som byter från Rivaroxaban Accord till VKA ska fortsätta med Rivaroxaban Accord i 48 timmar efter den första dosen VKA. Efter 2 dagars samtidig administrering ska ett INR-värde kontrolleras före nästa planerade dos Rivaroxaban Accord. Det rekommenderas att fortsätta med samtidig administrering av Rivaroxaban Accord och VKA tills INR är $\geq 2,0$. När behandling med Rivaroxaban Accord har avslutats kan INR bestämmas med tillförlitlighet minst 24 timmar efter den sista dosen (se ovan och avsnitt 4.5).

Byte från parenterala antikoagulantia till rivaroxaban

För vuxna och pediatrika patienter som står på parenterala antikoagulantia, upphör med parenterala antikoagulantia och börja med rivaroxaban 0-2 timmar före nästa planerade dos av det parenterala läkemedlet (t.ex. lågmolekylärt heparin), eller samtidigt som en kontinuerlig administrering av parenteralt läkemedel sätts ut (t.ex. intravenöst ofraktionerat heparin).

Byte från rivaroxaban till parenterala antikoagulantia

Avbryt behandling med rivaroxaban och ge den första dosen av parenteralt antikoagulantium vid den tidpunkt då nästa dos rivaroxaban skulle ha tagits.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Vuxna:

Begränsade kliniska data från patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) tyder på att plasmakoncentrationen av rivaroxaban är signifikant förhöjd. Rivaroxaban Accord ska således användas med försiktighet hos dessa patienter. Användning hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och 5.2).

För patienter med måttligt (kreatininclearance 30 - 49 ml/min) eller svårt (kreatininclearance 15-29 ml/min) nedsatt njurfunktion gäller följande doseringsrekommendationer:

- Vid förebyggande av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer är den rekommenderade dosen 15 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2).
- Vid behandling av DVT, behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE, ska patienterna behandlas med 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna. Därefter, när den rekommenderade dosen är 20 mg en gång dagligen, bör en sänkning av dosen från 20 mg en gång dagligen till 15 mg en gång dagligen övervägas om patientens risk för blödning bedöms överstiga risken för återkommande DVT och LE. Rekommendationen att använda 15 mg är baserad på farmakokinetisk modellering och har inte studerats kliniskt (se avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2). När den rekommenderade dosen är 10 mg en gång dagligen behövs ingen justering av rekommenderad dos.

Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min) (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population:

- Barn och ungdomar med lätt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet 50-80 ml/min/1,73 m²): ingen dosjustering är nödvändig, baserat på data från vuxna och begränsade data från pediatrika patienter (se avsnitt 5.2).
- Barn och ungdomar med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet < 50 ml/min/1,73 m²): Rivaroxaban Accord rekommenderas inte eftersom inga kliniska data finns tillgängliga (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Rivaroxaban Accord är kontraindicerat hos patienter med leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk, inkluderande cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 4.3 och 5.2). Inga kliniska data finns tillgängliga från barn med nedsatt leverfunktion.

Äldre

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2)

Kroppsvikt

Ingen dosjustering för vuxna (se avsnitt 5.2)

För pediatrika patienter fastställs dosen baserat på kroppsvikt.

Kön

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2)

Patienter som genomgår konvertering

Behandling med Rivaroxaban Accord kan initieras eller fortskrida hos patienter som kan behöva konvertering.

Vid transesofagal ekokardiografi-ledd (TEE) konvertering hos patienter som inte tidigare behandlats med antikoagulantia ska behandling med Rivaroxaban Accord initieras minst 4 timmar innan

konvertering för att säkerställa tillräcklig antikoagulation (se avsnitt 5.1 och 5.2). För alla patienter som ska genomgå konvertering ska det bekräftas att patienten har tagit Rivaroxaban Accord enligt förskrivningen. Beslutet att initiera behandlingen, och hur länge den skall pågå bör baseras på etablerade riktlinjer för antikoagulationsbehandling hos patienter som ska genomgå konvertering.

Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI (perkutan koronarintervention) med stentinläggning

Det finns begränsad erfarenhet av användning av reducerad dos, 15 mg rivaroxaban en gång dagligen (eller 10 mg rivaroxaban en gång dagligen för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion [kreatininclearance 30 - 49 ml/min]), med tillägg av P2Y₁₂-hämmare i högst 12 månader till patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som behandlas med oral antikoagulation och som genomgår PCI med stentinläggning (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Rivaroxaban Accord för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts för indikationen förebyggande av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer. Inga data finns tillgängliga. Användning rekommenderas därför inte till barn under 18 år vid indikationer andra än behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE.

Administreringssätt

Vuxna

Rivaroxaban Accord används för oralt bruk.

Tabletterna ska tas tillsammans med mat (se avsnitt 5.2).

Krossning av tabletter

För patienter som inte kan svälja hela tabletter kan Rivaroxaban Accord-tabletten krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis före användning och administreras oralt. Efter administrering av krossade Rivaroxaban Accord 15 mg eller 20 mg filmdragerade tabletter ska föda omedelbart ges. Den krossade Rivaroxaban Accord-tabletten kan också ges via magsond (se avsnitt 5.2 och 6.6).

Barn och ungdomar som väger över 50 kg

Rivaroxaban Accord används för oralt bruk.

Patienten ska instrueras att svälja ner tabletten med vätska. Den ska också tas tillsammans med mat (se avsnitt 5.2). Tabletter ska tas med cirka 24 timmars mellanrum.

Om patienten omedelbart spottar ut dosen eller kräks inom 30 minuter efter att ha fått dosen ska en ny dos ges. Om patienten kräks mer än 30 minuter efter dosen ska dock dosen inte administreras på nytt och nästa dos tas vid den vanliga tidpunkten.

Tabletten får inte delas i ett försök att dela upp tablett-dosen i mindre delar.

Krossning av tabletter

För patienter som inte kan svälja hela tabletter ska andra marknadsförda läkemedel som innehåller rivaroxaban granulat till oral suspension användas. Om den orala suspensionen inte är tillgänglig vid ordination av doser på 15 eller 20 mg rivaroxaban kan dessa erhållas genom att 15 mg- eller 20 mg-tabletten krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis före användning och administreras oralt.

Den krossade tabletten kan ges via en magsond (se avsnitt 5.2 och 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiv, kliniskt signifikant blödning.

Organskada eller tillstånd, som anses utgöra en ökad risk för större blödning. Detta kan omfatta pågående eller nyliga ulcerationer i magtarmkanalen, förekomst av maligna tumörer med hög

blödningsrisk, nyliga hjärn- eller ryggradsskador, nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi, nyligen genomgången intrakraniell blödning, kända eller misstänkta esofagusvaricer, arteriovenösa missbildningar, vaskulära aneurysm eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar.

Samtidig behandling med andra antikoagulantia, t.ex. ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (enoxaparin, dalteparin etc), heparinderivat (fondaparinux etc), orala antikoagulantia (warfarin, dabigatranetexilat, apixaban etc), förutom vid byte av antikoagulationsbehandling under speciella omständigheter (se avsnitt 4.2) eller när UFH ges i doser som krävs för att hålla en central ven- eller artärkateter öppen (se avsnitt 4.5).

Leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk inklusive cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 5.2).

Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Klinisk uppföljning i enlighet med praxis för antikoagulantibehandling rekommenderas under hela behandlingsperioden.

Blödningsrisk

Liksom för andra antikoagulantia bör patienter som tar Rivaroxaban Accord observeras noggrant med avseende på tecken på blödning. Vid tillstånd med ökad blödningsrisk bör Rivaroxaban Accord användas med försiktighet. Administrering av Rivaroxaban Accord bör avbrytas om svår blödning uppstår (se avsnitt 4.9).

I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (d.v.s. epistaxis, gingival-, gastrointestinal- och urogenitalblödningar, inklusive onormal vaginal blödning eller kraftigare menstruationsblödning) och anemi mer frekvent under långtidsbehandling med rivaroxaban jämfört med VKA-behandling. Som tillägg till adekvat klinisk uppföljning kan sålunda laboratorietestning av hemoglobin/hematokrit vara av värde för att upptäcka ockult blödning och kvantifiera den kliniska relevansen av overt blödning, då detta bedöms vara lämpligt.

Hos flera undergrupper av patienter, som anges nedan, föreligger en ökad blödningsrisk. Dessa patienter ska övervakas noga för tecken och symtom på blödningskomplikationer och anemi efter att behandlingen inletts (se avsnitt 4.8).

En oförklarlig sänkning av hemoglobinvärdet eller blodtrycket bör föranleda sökning efter ett blödningsställe.

Även om behandling med rivaroxaban inte kräver rutinmässig kontroll av exponeringen, kan bestämning av rivaroxaban-nivåer med ett kalibrerat kvantitativt test för faktor Xa vara användbart i exceptionella situationer då kännedom om exponeringen för rivaroxaban kan vara till hjälp för att fatta kliniska beslut, t.ex. vid överdosering och akut kirurgi (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Pediatrisk population

Data på barn med cerebral venös sinustrombos som har en CNS-infektion är begränsade (se avsnitt 5.1). Blödningsrisken bör utvärderas noggrant före och under behandling med rivaroxaban.

Nedsatt njurfunktion

Hos vuxna patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) kan plasmanivåerna av rivaroxaban öka signifikant (i genomsnitt 1,6-faldigt) vilket kan leda till en ökad blödningsrisk. Rivaroxaban Accord ska användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15 - 29 ml/min. Användning av Rivaroxaban Accord hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Rivaroxaban Accord bör användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion som samtidigt får andra läkemedel som ökar plasmakoncentrationen av rivaroxaban (se avsnitt 4.5). Rivaroxaban Accord rekommenderas inte till barn och ungdomar med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), eftersom inga kliniska data finns tillgängliga.

Interaktion med andra läkemedel

Användning av Rivaroxaban Accord hos patienter som erhåller samtidig systemisk behandling med azol-antimykotika (såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol och posakonazol) eller HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir) rekommenderas inte. Dessa aktiva substanser är kraftiga hämmare av såväl CYP3A4 som P-gp, och kan därför öka plasmakoncentrationen av rivaroxaban i kliniskt relevant grad (i genomsnitt 2,6-faldig ökning) vilket kan medföra en ökad risk för blödning. Inga kliniska data finns tillgängliga från barn som fått samtidig systemisk behandling med starka hämmare av såväl CYP3A4 som P-gp (se avsnitt 4.5).

Försiktighet bör iaktas hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som påverkar hemostasen, till exempel icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), acetylsalicylsyra eller trombocytaggregationshämmare eller selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI). För patienter i riskzonen för ulcerös gastrointestinal sjukdom kan en lämplig profylaktisk behandling övervägas (se avsnitt 4.5).

Andra riskfaktorer för blödning

Liksom andra antikoagulantia rekommenderas rivaroxaban inte till patienter som har en ökad blödningsrisk, exempelvis:

- medfödda eller förvärvade blödningsrubbningar
- okontrollerad svår arteriell hypertoni
- andra gastrointestinala sjukdomar utan aktiv ulceration som kan leda till blödningskomplikationer (t.ex. inflammatorisk tarmsjukdom, esofagit, gastrit och gastroesofageal refluxsjukdom)
- vaskulär retinopati
- bronkiektasi eller anamnes på pulmonell blödning

Patienter med cancer

Patienter med malign sjukdom kan samtidigt löpa högre risk för blödning och trombos. Den individuella fördelen med antitrombotisk behandling ska vägas mot risken för blödning hos patienter med aktiv cancer beroende på tumörlokalisering, antineoplastisk behandling och sjukdomsstadium. Tumörer lokaliserade i magtarmkanalen eller urogenitalområdet har associerats med en ökad risk för blödning under behandling med rivaroxaban.

Användning av rivaroxaban är kontraindicerad hos patienter med maligna tumörer med hög blödningsrisk (se avsnitt 4.3).

Patienter med hjärklaffsprotes

Rivaroxaban bör inte användas för att förebygga tromboemboliska händelser hos patienter som nyligen genomgått kateterburen aortaklaffimplantation (TAVI). Säkerhet och effekt hos rivaroxaban har inte studerats hos patienter med hjärklaffsprotes. Det finns därför inga data som stöder att rivaroxaban ger tillräcklig antikoagulation hos denna patientgrupp. Användning av Rivaroxaban Accord rekommenderas inte hos dessa patienter.

Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI med stentläggning

Kliniska data finns tillgängliga från en interventionsstudie med primärt mål att undersöka säkerheten hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI med stentläggning. Data avseende effekt hos denna population är begränsade (se avsnitt 4.2 och 5.1). Data saknas för patienter med tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack (TIA).

Hemodynamiskt instabila LE-patienter eller patienter i behov av trombolys eller pulmonell embolektomi

Rivaroxaban Accord rekommenderas inte som ett alternativ till ofraktionerat heparin hos patienter med lungemboli som är hemodynamiskt instabila eller kan få trombolys eller pulmonell embolektomi, eftersom säkerhet och effekt av rivaroxaban inte har studerats i dessa kliniska situationer.

Patienter med antifosfolipidsyndrom

Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK) inräknat rivaroxaban rekommenderas inte till patienter med befintlig eller tidigare trombos som har fått diagnosen antifosfolipidsyndrom. Särskilt hos patienter som är trippelpositiva (för lupus antikoagulans, antikardiolipin-antikroppar och anti-beta 2-glykoprotein I-antikroppar) kan behandling med DOAK vara förknippad med ökad förekomst av nya trombotiska händelser jämfört med behandling med vitamin K-antagonister.

Spinal/epiduralanestesi eller punktion

När neuroaxial anestesi (spinal/epiduralanestesi) eller spinal/epiduralpunktion används löper patienter som behandlas med antikoagulantia för förebyggande av tromboemboliska komplikationer en ökad risk att utveckla ett epidural- eller spinalhematom som kan resultera i långvarig eller permanent förlamning. Risken för dessa händelser kan öka genom postoperativ användning av kvarliggande epiduralkatetrar eller samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostasen. Risken kan också öka till följd av traumatisk eller upprepade epidural- eller spinalpunktioner. Patienten bör frekvent kontrolleras avseende tecken och symtom på neurologisk försämring (t.ex. domningar eller svaghet i benen, tarm- eller blåddysfunktion). Om neurologisk försämring noteras är det nödvändigt med snabb diagnos och behandling. Innan en neuroaxial intervention påbörjas ska läkaren överväga fördelen kontra risken hos de patienter som har en pågående behandling med antikoagulantia liksom hos de patienter som kommer att ges antikoagulantia som trombosprofylax. Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av Rivaroxaban Accord 20 mg i dessa situationer.

För att minska potentiella risker för blödning i samband med användning av rivaroxaban under neuroaxial spinal/epiduralanestesi eller punktion, bör den farmakokinetiska profilen för rivaroxaban beaktas. Placering eller borttagning av en epiduralkateter eller lumbalpunktion lämpar sig bäst när den antikoagulerande effekten av rivaroxaban är beräknad som låg. Den exakta tidpunkten för att nå tillräckligt låg antikoagulerande effekt för enskild patient är inte känd och ska vägas mot behovet av en diagnostisk procedur.

För borttagning av en epiduralkateter, baserat på de generella farmakokinetiska egenskaperna, ska minst 2 halveringstider, d.v.s. minst 18 timmar för yngre vuxna patienter och 26 timmar för äldre patienter, förflöta efter den sista administreringen av rivaroxaban (se avsnitt 5.2). Efter att katetern avlägsnats ska det gå minst 6 timmar innan nästa dos rivaroxaban administreras.

Om traumatisk punktion förekommer ska tillförseln av rivaroxaban skjutas upp i 24 timmar.

Inga data finns tillgängliga avseende inläggning eller avlägsnande av neuraxialkateter hos barn som står på Rivaroxaban Accord. I sådana fall, avbryt behandling med rivaroxaban och överväg kortverkande parenterala antikoagulantia.

Doseringsrekommendationer före och efter invasiva procedurer och kirurgiska ingrepp

Om en invasiv procedur eller ett kirurgiskt ingrepp blir nödvändigt ska Rivaroxaban Accord 20 mg sättas ut minst 24 timmar innan ingreppet, om så är möjligt och baserat på läkarens kliniska bedömning. Om ingreppet inte kan senareläggas bör den ökade risken för blödning vägas mot behovet av att genomföra ett akut ingrepp.

Rivaroxaban Accord bör sättas in så snart som möjligt efter en invasiv procedur eller ett kirurgiskt ingrepp under förutsättning att den kliniska situationen så tillåter och adekvat hemostas har uppnåtts enligt beslut av behandlande läkare (se avsnitt 5.2).

Äldre

Blödningsrisken kan öka med stigande ålder (se avsnitt 5.2).

Hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys och DRESS-syndrom, har rapporterats i samband med användning av rivaroxaban efter godkännandet för

försäljning (se avsnitt 4.8). Störst risk för patienterna att utveckla dessa reaktioner tycks vara i ett tidigt skede av behandlingen. I de flesta fallen har reaktionerna inträffat under de första behandlingsveckorna. Behandling med rivaroxaban bör avbrytas om allvarliga hudutslag uppträder (t.ex. kraftiga utslag som sprider sig, med eller utan blåsbildning), eller vid något annat tecken på överkänslighet i samband med mukosala lesioner.

Information om hjälpämnen

Rivaroxaban Accord innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd ska inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Omfattningen av interaktioner i den pediatrika populationen är okänd. Nedanstående interaktionsdata erhållet från vuxna och varningarna i avsnitt 4.4 ska tas med i beräkning för den pediatrika populationen.

CYP3A4 och P-gp-hämmare

Samtidig administrering av rivaroxaban och ketokonazol (400 mg en gång dagligen) eller ritonavir (600 mg två gånger dagligen) ledde till en 2,6-faldig/2,5-faldig genomsnittlig ökning av AUC för rivaroxaban och en 1,7-faldig/1,6-faldig genomsnittlig ökning av C_{max} för rivaroxaban med signifikanta öknings effekter, vilket kan leda till en ökad risk för blödning. Användning av rivaroxaban rekommenderas därför inte hos patienter som erhåller samtidig systemisk behandling med azol-antimykotika såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol och posakonazol eller HIV-proteashämmare. Dessa aktiva substanser är kraftiga hämmare av såväl CYP3A4 som P-gp (se avsnitt 4.4).

Aktiva substanser som kraftigt hämmar endast en av elimineringsvägarna för rivaroxaban, antingen CYP3A4 eller P-gp, förväntas kunna öka plasmakoncentrationen av rivaroxaban i mindre utsträckning. Exempelvis gav klaritromycin (500 mg två gånger dagligen), ansedd som en kraftig hämmare av CYP3A4 och måttlig hämmare av P-gp, en 1,5-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,4-faldig ökning av C_{max} . Interaktionen med klaritromycin är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

Erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen), som måttligt hämmar CYP3A4 och P-gp, ledde till en 1,3-faldig ökning av genomsnittligt AUC och C_{max} för rivaroxaban. Interaktionen med erytromycin är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant.

Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen) till en 1,8-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6-faldig ökning av C_{max} jämfört med patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin till en 2,0-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6-faldig ökning av C_{max} jämfört med patienter med normal njurfunktion. Effekten av erytromycin är additiv till nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Flukonazol (400 mg en gång dagligen), som anses vara en måttlig hämmare av CYP3A4, gav en 1,4-faldig ökning av genomsnittligt AUC och en 1,3-faldig ökning av C_{max} för rivaroxaban. Interaktionen med flukonazol är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

Baserat på de begränsade kliniska data som finns tillgängliga för dronedaron bör samtidig administrering med rivaroxaban undvikas.

Antikoagulantia

Efter kombinerad administrering av enoxaparin (40 mg enkeldos) och rivaroxaban (10 mg enkeldos) observerades en tilläggs effekt på anti-faktor Xa-aktiviteten utan några ytterligare effekter på koagulationstester (PT, aPTT). Enoxaparin påverkade inte farmakokinetiken för rivaroxaban. På grund av den ökade blödningsrisken ska försiktighet iakttas om patienter samtidigt behandlas med andra antikoagulantia (se avsnitt 4.3 och 4.4).

NSAID/trombocytaggregationshämmare

Ingen kliniskt relevant förlängning av blödningstiden iakttogs efter samtidig administrering av rivaroxaban (15 mg) och 500 mg naproxen. Trots detta kan det finnas personer med ett mera uttalat farmakodynamiskt svar.

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner iakttogs när rivaroxaban administrerades samtidigt med 500 mg acetylsalicylsyra.

Klopidogrel (300 mg bolusdos följt av 75 mg underhållsdos) visade inte någon farmakokinetisk interaktion med rivaroxaban (15 mg) men en relevant ökning av blödningstiden observerades hos en subpopulation av patienterna, utan att samtidigt påverka trombocytaggregationen, eller nivåerna av P-selektin- eller GPIIb-/IIIa-receptorer.

Försiktighet ska iakttas hos patienter som samtidigt behandlas med NSAID (inklusive acetylsalicylsyra) och trombocytaggregationshämmare eftersom dessa läkemedel vanligtvis ökar blödningsrisken (se avsnitt 4.4).

SSRI/SNRI

Liksom med andra antikoagulantia kan en ökad blödningsrisk föreligga vid samtidig användning av SSRI och SNRI på grund av deras rapporterade effekt på trombocyter. Vid samtidig användning i det kliniska programmet för rivaroxaban observerades numeriskt högre incidenser av större allvarlig samt icke-allvarlig kliniskt relevant blödning i alla behandlingsgrupper.

Warfarin

Vid byte av medicinering av patienter från vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0 – 3,0) till rivaroxaban (20 mg) eller från rivaroxaban (20 mg) till warfarin (INR 2,0 – 3,0) ökade protrombintiden/INR (Neoplastin) mer än additivt (INR-värden upp till 12 kan ses hos enskilda individer), medan effekten på aPTT, hämning av faktor Xa-aktivitet och endogen trombinpotential var additiva.

Om det är önskvärt att bestämma de farmakodynamiska effekterna av rivaroxaban under pågående byte av medicinering kan anti-faktor Xa-aktivitet, PiCT och Heptest användas eftersom dessa tester inte påverkas av warfarin. På den fjärde dagen efter den sista warfarindosen visade alla tester (inklusive PT, aPTT, hämning av faktor Xa-aktivitet och ETP) enbart effekten av rivaroxaban.

Om det är önskvärt att bestämma de farmakodynamiska effekterna av warfarin under pågående byte av medicinering kan bestämning av INR göras vid dalnivå (C_{trough}) av rivaroxaban (24 timmar efter föregående intag av rivaroxaban), eftersom detta test vid denna tidpunkt påverkas minimalt av rivaroxaban.

Ingen farmakokinetisk interaktion mellan warfarin och rivaroxaban har observerats.

CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering av rivaroxaban och den kraftiga CYP3A4-induceraren rifampicin ledde till en genomsnittlig minskning av AUC på cirka 50% för rivaroxaban och parallellt en minskning av den farmakodynamiska effekten. Samtidig användning av rivaroxaban och andra kraftiga CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesört (*Hypericum perforatum*)) kan också leda till reducerade plasmakoncentrationer av rivaroxaban. Därför ska samtidig administrering av kraftiga CYP3A4-inducerare undvikas om inte patienten kontrolleras noggrant för tecken och symtom på trombos.

Andra samtidigt pågående behandlingar

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner iakttogs när rivaroxaban administrerades samtidigt med midazolam (substrat av CYP3A4), digoxin (substrat av P-

gp), atorvastatin (substrat av CYP3A4 och P-gp) eller omeprazol (protonpumpshämmare). Rivaroxaban vare sig hämmar eller inducerar några viktiga CYP-isoformer såsom CYP3A4.

Laboratorieparametrar

Koagulationsparametrar (t.ex. PT, aPTT, HepTest) påverkas som förväntat av rivaroxabans verkningsmekanism (se avsnitt 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerhet och effekt av rivaroxaban hos gravida kvinnor har inte fastställts. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). På grund av den potentiella reproduktionstoxiciteten, risken för blödning och evidens för att rivaroxaban passerar placenta, är rivaroxaban kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Kvinnor i fertil ålder ska undvika att bli gravida under pågående behandling med rivaroxaban.

Amning

Säkerhet och effekt av rivaroxaban hos ammande kvinnor har inte fastställts. Uppgifter från djur indikerar att rivaroxaban utsöndras i modersmjölk. Rivaroxaban är därför kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Beslut måste fattas om att antingen avsluta amningen eller sätta ut/avstå från behandling.

Fertilitet

Inga specifika studier med rivaroxaban har genomförts på människa för att utvärdera effekter på fertilitet. I en studie på manlig och kvinnlig fertilitet hos rätta sågs inga effekter (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rivaroxaban har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar såsom synkope (frekvens: mindre vanlig) och yrsel (frekvens: vanlig) har rapporterats (se avsnitt 4.8). Patienter som upplever dessa biverkningar ska inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för rivaroxaban har utvärderats i tretton pivotala fas III-studier (se tabell 1).

Totalt 69 608 vuxna patienter i nitton fas III-studier och 488 pediatrika patienter i två fas II-studier och två fas III-studier exponerades för rivaroxaban.

Tabell 1: Antal patienter, total dygnsdos och maximal behandlingstid i vuxna och pediatrika fas III-studier

Indikation	Antal patienter*	Total dygnsdos	Maximal behandlingstid
Förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6 097	10 mg	39 dagar
Förebyggande av VTE hos medicinskt sjuka patienter	3 997	10 mg	39 dagar
Behandling av djup ventrombos (DVT), lungemboli (LE) och	6 790	Dag 1 - 21: 30 mg Dag 22 och framåt: 20 mg	21 månader

förebyggande av återkommande händelser		Efter minst 6 månader: 10 mg eller 20 mg	
Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda och barn under 18 år efter initiering av standard-antikoagulationsbehandling	329	Kroppsviktsjusterad dos för att uppnå en exponering likartad den som observeras hos vuxna behandlade för DVT med 20 mg rivaroxaban en gång dagligen	12 månader
Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer	7 750	20 mg	41 månader
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter efter akut koronarsyndrom (AKS)	10 225	5 mg respektive 10 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller acetylsalicylsyra och klopido­grel eller tiklopidin	31 månader
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter med kranskär­lssjukdom /perifer kärlsjukdom	18 244	5 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller enbart 10 mg	47 månader
	3 256**	5 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra	42 månader

*Patienter som fått minst en dos rivaroxaban

**Från VOYAGER PAD-studien

De vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter som fick rivaroxaban var blödning (tabell 2) (se också avsnitt 4.4 och ”Beskrivning av utvalda biverkningar” nedan). De vanligast rapporterade blödningarna var näsblödning (4,5 %) och blödning i mag-tarmkanalen (3,8 %).

Tabell 2: Blödning* och anemi hos patienter exponerade för rivaroxaban i de avslutade vuxna och pediatrika fas III-studierna

Indikation	Blödning av alla slag	Anemi
Förebyggande av venös tromboemboli (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6,8 % av patienter	5,9 % av patienter
Förebyggande av venös tromboemboli hos medicinskt sjuka patienter	12,6 % av patienter	2,1 % av patienter
Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser	23 % av patienter	1,6 % av patienter
Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda och barn under 18 år efter initiering av standard-antikoagulationsbehandling	39,5 % av patienter	4,6 % av patienter
Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer	28 per 100 patientår	2,5 per 100 patientår
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter efter AKS	22 per 100 patientår	1,4 per 100 patientår
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter med kranskärslssjukdom /perifer kärlsjukdom	6,7 per 100 patientår	0,15 per 100 patientår**
	8,38 per 100 patientår [#]	0,74 per 100 patientår**** [#]

* Alla blödningshändelser samlas in, rapporteras och bedöms i alla rivaroxabanstudier.

** I COMPASS-studien är anemiincidensen låg på grund av att en selektiv metod att samla in biverkningar användes

*** En selektiv metod att samla in biverkningar användes

Från VOYAGER PAD-studien

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Frekvenserna av biverkningar rapporterade med rivaroxaban hos vuxna och pediatrika patienter sammanfattas i Tabell 3 nedan enligt klassificering av organsystem (i MedDRA) och frekvens.

Frekvenser definieras som:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 3: Alla biverkningar som rapporterats hos vuxna i samband med behandling i fas III-studier eller efter godkännandet för försäljning* samt hos barn i två fas II-studier och två fas III-studier

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				
Anemi (inkl. respektive laboratorieparametrer)	Trombocytos (inkl. förhöjt trombocytvärde) ^A , trombocytopeni			
Immunsystemet				
	Allergisk reaktion, allergisk dermatit, angioödem och allergiskt ödem		Anafylaktiska reaktioner inkl. anafylaktisk chock	
Centrala och perifera nervsystemet				
Yrsel, huvudvärk	Cerebral och intrakraniell blödning, synkope			
Ögon				
Blödning från ögat (inkl. konjunktivalblödning)				
Hjärtat				
	Takykardi			
Blodkäril				
Hypotoni, hematom				
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				
Epistaxis, hemoptys			Eosinofil pneumoni	
Magtarmkanalen				
Gingivalblödning, blödning i magtarmkanalen (inkl. rektalblödning), gastrointestinal- och buksmärta, dyspepsi, illamående, konstipation ^A , diarré, kräkning ^A	Muntorrhet			

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar				
Förhöjning av transaminaser	Nedsatt leverfunktion, förhöjt bilirubin, förhöjt alkaliskt fosfatas i blod ^A , förhöjt GGT ^A	Gulsot, förhöjning av konjugerat bilirubin (med eller utan samtidig ALAT-förhöjning), gallstas, hepatit (inkl. hepatocellulär skada)		
Hud och subkutan vävnad				
Klåda (inkl. sällsynta fall av generaliserad klåda), hudutslag, ekkymos, kutan och subkutan blödning	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, DRESS- syndrom	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				
Smärta i extremitet ^A	Hemartros	Muskelblödning		Kompartment-syndrom sekundärt till blödning
Njurar och urinvägar				
Urogenitala blödningar (inkl. hematuri och menorragi ^B), försämrad njurfunktion (inkl. förhöjning av blodkreatinin, förhöjning av blodurea)				Njursvikt/akut njursvikt sekundärt till blödning tillräcklig för att orsaka hypoperfusion, antikoagulantirelaterad nefropati
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				
Feber ^A , perifert ödem, minskad allmän kraft och energi (inkl. trötthet, asteni)	Sjukdomskänsla (inkl. malaise)	Lokalt ödem ^A		
Undersökningar				
	Förhöjt LDH ^A , förhöjt lipas ^A , förhöjt amylas ^A			

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer				
Blödning efter ingrepp (inkl. postoperativ anemi och sårblödning), kontusion, sårsekret ^A		Vaskulärt pseudoaneurysm ^C		

A: observerad vid förebyggande av VTE hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik

B: observerad vid behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser som mycket vanlig hos kvinnor <55 år

C: observerad som mindre vanlig vid förebyggande av aterotrombotiska händelser efter akut koronarsyndrom (efter perkutan koronar intervention)

* En i förväg specificerad selektiv metod att samla in biverkningar användes i valda fas III-studier. Incidensen av biverkningar ökade inte och inga nya biverkningar identifierades vid analys av dessa studier.

Beskrivning av utvalda biverkningar

På grund av den farmakologiska verkningsmekanismen kan användningen av rivaroxaban medföra en ökad risk för ockult eller overt blödning från vilken vävnad eller vilket organ som helst, vilket kan resultera i posthemorragisk anemi. Tecken, symtom och svårighetsgrad (inkluderande dödlig utgång) varierar beroende på både lokalisering och graden eller omfattningen av blödningen och/eller anemin (se avsnitt 4.9 "Åtgärder vid blödning"). I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (d.v.s. epistaxis, gingival-, gastrointestinal- och urogenitalblödningar, inklusive onormal vaginal blödning eller kraftigare menstruationsblödning) och anemi mer frekvent under långtidsbehandling med rivaroxaban jämfört med VKA-behandling. I tillägg till adekvat klinisk uppföljning kan sålunda laborietestning av hemoglobin/hematokrit vara av värde för att upptäcka ockult blödning och kvantifiera den kliniska relevansen av overt blödning, om detta bedöms vara lämpligt. Risken för blödningar kan vara förhöjd hos vissa patientgrupper, t.ex. patienter med okontrollerad, allvarlig arteriell hypertoni och/eller med samtidig behandling som påverkar hemostasen (se avsnitt 4.4 "Blödningsrisk"). Menstruationsblödningar kan intensifieras och/eller förlängas. Hemorragiska komplikationer kan yttra sig som svaghet, blekhet, yrsel, huvudvärk eller oförklarlig svullnad, dyspné och oförklarlig chock. I vissa fall, som konsekvens av anemi, har symtom på kardiell ischemi som bröstsmärta eller angina pectoris förekommit. Kända sekundärkomplikationer till svår blödning, som kompartmentsyndrom och njursvikt på grund av hypoperfusion, eller antikoagulantrelaterad nefropati har rapporterats för rivaroxaban. Risken för en blödning ska därför övervägas vid utvärdering av tillståndet för alla antikoagulerade patienter.

Pediatrik population

Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE

Säkerhetsbedömningen hos barn och ungdomar är baserad på säkerhetsdata från två fas II-studier och en oblandad aktiv kontroll fas III-studie med pediatrika patienter i åldern från födsel till under 18 år. Säkerhetsresultaten var i allmänhet likartade mellan rivaroxaban och jämförelsemedlet i de olika pediatrika åldersgrupperna. Totalt sett var säkerhetsprofilen hos de 412 barn och ungdomar behandlade med rivaroxaban liknande den som observerats i den vuxna populationen och var konsistent över ålderssubgrupper, även om bedömningen är begränsad av det låga antalet patienter. Hos pediatrika patienter rapporterades huvudvärk, (mycket vanliga, 16,7 %), feber (mycket vanliga, 11,7 %), näsblödning (mycket vanliga, 11,2 %), kräkningar (mycket vanliga, 10,7 %), takykardi (vanliga, 1,5 %), förhöjt bilirubin (vanliga, 1,5 %) och förhöjt konjugerat bilirubin (mindre vanliga, 0,7 %) oftare jämfört med vuxna. I överensstämmelse med den vuxna populationen observerades menorrhagi hos 6,6 % (vanliga) hos kvinnliga ungdomar efter första menstruation. Trombocytopeni vilket även observerats hos den vuxna populationen efter godkännandet för försäljning var vanligt

(4,6 %) i de pediatriiska kliniska studierna. Biverkningarna hos pediatriiska patienter var främst av lindrig till måttlig svårighetsgrad.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Hos vuxna har sällsynta fall av överdosering upp till 1 960 mg rapporterats. Vid överdosering ska patienten observeras noggrant med avseende på blödningskomplikationer eller andra biverkningar (se avsnittet ”Åtgärder vid blödning”). Det finns begränsade data tillgängliga för barn. På grund av begränsad absorption förväntas en maximal effekt utan ytterligare ökning av den genomsnittliga exponeringen i plasma uppnås vid supratherapeutiska doser om 50 mg rivaroxaban eller mer hos vuxna, men inga data finns tillgängliga för supratherapeutiska doser hos barn.

Ett specifikt medel för reversering (andexanet alfa) som reverserar den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban finns tillgängligt för vuxna, men har inte fastställts för barn (hänvisar till produktresumé för andexanet alfa). Administrering av aktivt kol för att minska absorption kan övervägas vid fall av överdosering av rivaroxaban.

Åtgärder vid blödning

Om blödning inträffar hos en patient som får rivaroxaban bör nästa dos senareläggas eller behandlingen sättas ut efter behov. Rivaroxaban har en halveringstid på ca. 5-13 timmar hos vuxna. Halveringstiden hos barn beräknad med hjälp av populationsfarmakokinetisk modellering är kortare (se avsnitt 5.2). Åtgärderna ska anpassas efter blödningens svårighetsgrad och lokalisering. Lämplig symtomatisk behandling kan ges efter behov, såsom mekanisk kompression (t.ex. för svår epistaxis), kirurgisk hemostas med procedurer för blödningskontroll, vätskeersättning och hemodynamiskt stöd, blodprodukter (packade röda blodkroppar eller färskfrusen plasma, beroende på den associerade anemin eller koagulopati) eller trombocyter.

Om blödning inte kan kontrolleras med ovanstående åtgärder kan antingen tillförsel av ett specifikt medel för reversering av faktor Xa-hämmare (andexanet alfa), som motverkar den farmakologiska effekten av rivaroxaban, eller ett specifikt prokoagulat medel, såsom protrombinkomplexkoncentrat (PCC), aktiverat protrombinkomplexkoncentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa), övervägas. Det finns dock för närvarande mycket begränsad erfarenhet av användning av dessa läkemedel hos vuxna och hos barn som erhåller rivaroxaban. Rekommendationen är också baserad på begränsade icke-kliniska data. På grundval av det kliniska förloppet får avgöras om upprepade doser av faktor VIIa bör ges. Beroende på lokal tillgänglighet, bör konsultation av koagulationsexpert övervägas vid större blödningar (se avsnitt 5.1).

Protaminsulfat och K-vitamin förväntas inte påverka antikoagulationsaktiviteten hos rivaroxaban. Det finns begränsad erfarenhet av tranexamsyra och erfarenhet saknas av aminokaprinsyra och aprotinin hos vuxna som erhåller rivaroxaban. Det finns ingen erfarenhet av användning av dessa substanser hos barn som erhåller rivaroxaban. Det finns varken någon vetenskaplig grund för fördelar eller någon erfarenhet av användning av systemisk hemostatika desmopressin hos personer som erhåller rivaroxaban. På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas rivaroxaban inte vara dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia, direkta faktor Xa-hämmare, ATC-kod: B01AF01

Verkningsmekanism

Rivaroxaban är en ytterst selektiv direkt faktor Xa-hämmare med oral biotillgänglighet. Hämning av faktor Xa avbryter den inre och yttre vägen för blodkoagulationskaskaden, vilket hämmar både bildning av trombin och bildandet av trombi. Rivaroxaban hämmar inte trombin (aktiverad faktor II) och ingen effekt på trombocyterna har påvisats.

Farmakodynamiska effekter

Dosberoende hämning av faktor Xa-aktivitet har iakttagits hos människa. Protrombintiden (PT) påverkas av rivaroxaban på ett dosberoende sätt och har nära samband med plasmakoncentrationer (r-värde lika med 0,98) om Neoplastin används för analysen. Andra reagens ger andra resultat. PT-avläsningen ska göras i sekunder eftersom INR endast är kalibrerat och validerat för kumariner och inte kan användas för någon annan antikoagulant. Bland patienter som fått rivaroxaban för behandling av DVT och LE och förebyggande av återkommande händelser varierade 5/95-percentilerna för PT (Neoplastin) 2 – 4 timmar efter tablettintag (dvs. vid tidpunkten för maximal effekt) för rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen från 17 till 32 sekunder och för rivaroxaban 20 mg en gång dagligen från 15 till 30 sekunder. Vid dalnivå (8 – 16 timmar efter tablettintag) varierade 5/95-percentilerna för 15 mg två gånger dagligen från 14 till 24 sekunder och för 20 mg en gång dagligen (18 – 30 timmar efter tablettintag) från 13 till 20 sekunder.

Bland patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som fått rivaroxaban för att förebygga stroke och systemisk embolism varierade 5/95-percentilerna för PT (Neoplastin) 1 – 4 timmar efter tablettintag (dvs. vid tidpunkten för maximal effekt) hos patienter som behandlats med 20 mg en gång dagligen från 14 till 40 sekunder och hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som behandlats med 15 mg en gång dagligen från 10 till 50 sekunder. Vid dalnivå (16 – 36 timmar efter tablettintag) varierade 5/95-percentilerna hos patienter som behandlats med 20 mg en gång dagligen från 12 till 26 sekunder och hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som behandlats med 15 mg en gång dagligen från 12 till 26 sekunder.

I en kliniska farmakologistudie av farmakodynamiken för rivaroxaban på friska, vuxna försökspersoner (n=22), utvärderades effekten av en dos (50 IU/kg) av två olika typer av PCC, en PCC med tre faktorer (faktor II, IX och X) och en PCC med fyra faktorer (faktor II, VII, IX och X). PCC med tre faktorer minskade medelvärdet av Neoplastin PT-värdet med cirka 1,0 sekund inom 30 minuter, jämfört med en minskning på cirka 3,5 sekunder hos PCC med fyra faktorer. I jämförelse hade PCC med tre faktorer totalt en kraftigare och snabbare effekt på förändringarna i den endogena trombingenereringen än PCC med fyra faktorer (se avsnitt 4.9).

Den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT) och HepTest förlängs också dosberoende. De rekommenderas dock inte för bedömning av den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban.

I klinisk praxis finns det inget behov av att monitorera koagulationsparametrar under behandling med rivaroxaban. Mätning kan dock ske med för rivaroxaban kalibrerade kvantitativa anti-faktor-Xa-tester om detta är kliniskt indicerat (se avsnitt 5.2).

Pediatrisk population

PT (Neoplastin), aPTT, och anti-Xa-analys (med ett kalibrerat kvantitativt test) visar en nära korrelation till plasmakoncentrationer hos barn. Korrelationen mellan anti-Xa till plasmakoncentrationer är linjär med en lutning nära 1. Individuella avvikelser med högre eller lägre anti-Xa-värden jämfört med motsvarande plasmakoncentrationer kan förekomma. Det finns inget behov av rutinövervakning av koagulationsparametrar under klinisk behandling med rivaroxaban. Dock om kliniskt indicerat kan mätning av rivaroxabankoncentrationer göras med kvantitativa anti-faktor Xa-tester i mikrogram/l (se tabell 13 i avsnitt 5.2 för observerade plasmakoncentrationsintervall för rivaroxaban hos barn). Den lägre kvantifieringsgränsen måste beaktas vid användning av anti-Xa-test för kvantifiera plasmakoncentrationer av rivaroxaban hos barn. Inget tröskelvärde för effekt- eller säkerhetshändelser har fastställts.

Klinisk effekt och säkerhet

Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer

Det kliniska programmet för rivaroxaban utformades för att påvisa rivaroxabans effekt för att förebygga stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer.

I den pivotala dubbelblinda ROCKET AF-studien fick 14 264 patienter antingen rivaroxaban 20 mg en gång dagligen (15 mg en gång dagligen för patienter med kreatininclearance 30 – 49 ml/min) eller warfarin titrerat till ett målvärde för INR på 2,5 (terapeutiskt intervall 2,0 – 3,0). Mediantiden för behandling var 19 månader med en total behandlingstid på upp till 41 månader. 34,9% av patienterna behandlades med acetylsalicylsyra och 11,4% med antiarytmika klass III inkluderande amiodaron.

Rivaroxaban var lika bra som warfarin avseende det kombinerade primära effektmåttet bestående av stroke och systemisk embolism utanför centrala nervsystemet. I per-protokoll-populationen under behandling förekom stroke eller systemisk embolism hos 188 patienter som fått rivaroxaban (1,71% per år) respektive 241 patienter som fått warfarin (2,16% per år) (riskkvot 0,79; 95% konfidensintervall 0,66 – 0,96; p-värde <0,001 för 'non-inferiority'). Bland alla randomiserade patienter som analyserats enligt 'intention-to-treat'-principen, förekom detta hos 269 patienter som fått rivaroxaban (2,12% per år) respektive 306 patienter som fått warfarin (2,42% per år) (riskkvot 0,88; 95% konfidensintervall 0,74 – 1,03; p-värde <0,001 för 'non-inferiority', p-värde =0,117 för 'superiority'). Resultat för sekundära effektmått som testats i hierarkisk ordning i ITT-analysen visas i tabell 4.

Bland patienterna i warfaringruppen var INR-värdena inom terapeutiskt intervall (2,0 – 3,0) i genomsnitt 55% av tiden (median 58%, interkvartilintervall 43-71). Effekten av rivaroxaban skiljde sig inte åt i vid olika centernivåer av TTR (Time in Target Range, tid i terapeutiskt intervall 2,0 – 3,0) uppdelade i jämnstora kvartiler (p-värde =0,74 för interaktion). I den högsta kvartilen baserat på center var riskkvoten för rivaroxaban jämfört med warfarin 0,74 (95% konfidensintervall 0,49 – 1,12). Incidensen för det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning samt icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) var likartad för bägge behandlingsgrupperna (se tabell 5).

Tabell 4: Effektnesultat från fas III ROCKET AF

Studiepopulation	ITT-analyser av effekt hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer		
	Behandlingsdos Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen (15 mg en gång dagligen hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion) Incidens (100 patient- år)	Warfarin titrerat till ett målvärde för INR på 2,5 (terapeutiskt intervall 2,0-3,0) Incidens (100 patient- år)	Risikkvot (95% konfidens- intervall) p-värde, test för 'superiority'
Stroke och systemisk embolism utanför centrala nervsystemet	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Stroke, systemisk embolism utanför centrala nervsystemet och vaskulär död	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Stroke, systemisk embolism utanför centrala nervsystemet, vaskulär död och hjärtinfarkt	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
Systemisk embolism utanför centrala nervsystemet	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 – 1,32) 0,308
Hjärtinfarkt	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 – 1,16) 0,464

Tabell 5: Säkerhetsresultat från fas III ROCKET AF

Studiepopulation	Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer ^{a)}		
	Behandlingsdos Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen (15 mg en gång dagligen hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion) Incidens (100 patient- år)	Warfarin titrerat till ett målvärde för INR på 2,5 (terapeutiskt intervall 2,0-3,0) Incidens (100 patient- år)	Riskkvot (95% konfidens- intervall) p-värde
Allvarlig och icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96 – 1,11) 0,442
Allvarlig blödning	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 – 1,20) 0,576
Död på grund av blödning*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 – 0,79) 0,003
Blödning i kritiskt organ*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 – 0,91) 0,007
Intrakraniell blödning*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 – 0,93) 0,019
Sänkning av hemoglobin*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 – 1,44) 0,019
Transfusion av 2 eller flera enheter av packade röda blodkroppar eller helblod*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 – 1,55) 0,044
Icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96 – 1,13) 0,345
Död oavsett orsak	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 – 1,02) 0,073

a) Säkerhetspopulation, under behandling

* Nominellt signifikant

Utöver fas III-studien ROCKET AF har en efter godkännandet-studie genomförts, XANTUS; en prospektiv, singelarm, icke-interventions, öppen kohortstudie med central adjudicering av händelser såsom allvarlig blödning och tromboemboliska händelser. 6 704 patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer inkluderades i studien för prevention av stroke och icke-centrala nervsystemet (CNS) systemisk embolism i klinisk praxis. Medelvärde för CHADS2-poängen var 1,9 och HAS-BLED poängen var 2,0 i XANTUS, jämfört med 3,5 respektive 2,8 i ROCKET AF. Allvarliga blödningar förekom med en incidens av 2,1 per 100 patientår. Incidensen av blödning med dödlig utgång var 0,2 per 100 patientår och intrakraniell blödning 0,4 per 100 patientår. Incidensen av stroke eller icke-CNS systemisk embolism var 0,8 per 100 patientår.

Dessa observationer i klinisk praxis överensstämmer med säkerhetsprofilen för denna indikation.

I en icke-interventionell studie, som efter godkännandet för försäljning utfördes på över 162 000 patienter från fyra länder, ordinerades rivaroxaban för prevention av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer. Händelsefrekvensen för ischemisk stroke var 0,70 (95 % KI 0,44-1,13) per 100 patientår. Blödning som ledde till sjukhusinläggning uppkom med händelsefrekvenser per 100 patientår på 0,43 (95 % KI 0,31-0,59) för intrakraniell blödning, 1,04 (95 % KI 0,65-1,66) för gastrointestinal blödning, 0,41 (95 % KI 0,31-0,53) för urogenital blödning och 0,40 (95 % KI 0,25-0,65) för andra blödningar.

Patienter som genomgår konvertering

I en prospektiv, randomiserad, öppen, multicenter, explorativ studie med blindad effektmåtsutvärdering (X-VERT) utvärderades 1504 patienter (icke behandlade och tidigare

behandlade med orala antikoagulantia) med icke-valvulärt förmaksflimmer planerade för konvertering för att jämföra rivaroxaban med dosjusterad VKA (randomisering 2:1), vid förebyggande av kardiovaskulära händelser. TEE-ledd (1-5 dagars förbehandling) eller konventionell konvertering (minst 3 veckors förbehandling) användes. Det primära effektmåttet (alla typer av stroke, transitorisk ischemisk attack, systemisk embolism utanför det centrala nervsystemet, hjärtinfarkt och kardiovaskulär död) förekom hos 5 (0,5 %) patienter i rivaroxaban-gruppen (n=978) och hos 5 (1,0 %) patienter i VKA-gruppen (n=492; riskkvot 0,50;95 % konfidensintervall 0,15-1,73; modifierad intention-to-treat population). Det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) förekom hos 6 (0,6 %) och 4 (0,8 %) av patienterna i rivaroxaban- (n=988) respektive VKA-gruppen (n=499) (riskkvot 0,76;95 % konfidensintervall 0,21-2,67; säkerhetspopulation). Denna explorativa studie visade att effekten och säkerheten är jämförbar mellan rivaroxaban och VKA-behandlade grupper vid konvertering.

Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI med stentläggning

En randomiserad, öppen, -multicenterstudie (Pioneer AF-PCI) har genomförts på 2124 patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgick PCI med stentläggning för kranskärslsjukdom för att jämföra säkerheten för två rivaroxaban-behandlingsregimer och en VKA-behandling. Patienter randomiserades 1:1:1 till en övergripande 12-månadersbehandling. Patienter med tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack exkluderades.

Grupp 1 behandlades med rivaroxaban 15 mg en gång dagligen (10 mg en gång dagligen för patienter med kreatininclearance 30 – 49 ml/min) plus P2Y12-hämmare. Grupp 2 behandlades med rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen plus DAPT (dubbel trombocythämning, t.ex. klopido­gre­l 75 mg [eller alternativ P2Y12-hämmare] plus lågdos acetylsalicylsyra [ASA] under 1, 6 eller 12 månader. Därefter behandlades patienterna med rivaroxaban 15 mg (eller 10 mg för patienter med kreatininclearance 30 – 49 ml/min) en gång dagligen plus lågdos ASA.

Grupp 3 behandlades med dosjusterad VKA plus DAPT under 1, 6 eller 12 månader. Därefter behandlades patienterna med dosjusterad VKA plus lågdos ASA.

Det primära säkerhetsmåttet, kliniskt signifikanta blödningshändelser, förekom hos 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) respektive 167 (24,0 %) patienter i grupp 1, grupp 2 respektive grupp 3 (HR 0,59; 95 % KI 0,47-0,76; p<0.001, respektive HR 0,63; 95 % KI 0,50-0,80; p<0.001). Det sekundära effektmåttet (kombination av kardiovaskulära händelser, kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke) förekom hos 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) respektive 36 (5,2 %) patienter i grupp 1, grupp 2 respektive grupp 3. Båda rivaroxaban-behandlingsregimerna visade en signifikant minskning av kliniska signifikanta blödningshändelser jämfört med VKA-behandlingen hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgått PCI med stent.

Pioneer AF-PCI-studiens primära syfte var att utreda säkerhet. Data avseende effekt (inklusive tromboemboliska händelser) i denna patientpopulation är begränsade.

Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande DVT och LE

Det kliniska programmet för rivaroxaban utformades för att påvisa rivaroxabans effekt vid initial och fortsatt behandling av akut DVT och LE och förebyggande av återkommande händelser.

Över 12 800 patienter studerades i fyra randomiserade kontrollerade fas III-studier (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension och Einstein Choice). Dessutom gjordes en på förhand specificerad poolad analys av Einstein DVT- och Einstein PE-studierna. Den sammanlagda kombinerade behandlingstiden i alla studierna var upp till 21 månader.

I Einstein DVT studerades 3 449 patienter med akut DVT vid behandling av DVT och förebyggande av återkommande DVT och LE (patienter med symtomatisk LE exkluderades från studien).

Behandlingens längd var 3, 6 eller 12 månader och avgjordes av prövaren.

Under de första tre veckornas behandling av akut DVT gavs 15 mg rivaroxaban två gånger dagligen. Detta följdes av 20 mg rivaroxaban en gång dagligen.

I Einstein PE studerades 4 832 patienter med akut LE vid behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE. Behandlingens längd var 3, 6 eller 12 månader och avgjordes av prövaren.

Under de första tre veckornas behandling av akut LE gavs 15 mg rivaroxaban två gånger dagligen. Detta följdes av 20 mg rivaroxaban en gång dagligen.

I både Einstein DVT- och Einstein PE-studien, bestod jämförelsebehandlingen av enoxaparin givet i minst 5 dagar i kombination med behandling med vitamin K-antagonist tills PT/INR nådde terapeutiskt intervall ($\geq 2,0$). Behandlingen fortsattes med vitamin K-antagonist som dosjusterades för att bibehålla PT/INR-värdet inom det terapeutiska intervallet 2,0-3,0.

I Einstein Extension studerades 1 197 patienter med DVT eller LE för förebyggande av återkommande DVT och LE. Behandlingstidens längd var ytterligare 6 eller 12 månader hos patienter som hade genomgått 6 till 12 månaders behandling för venös tromboembolism och avgjordes av prövaren. Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfördes med placebo.

Einstein DVT, PE och Extension använde sig av samma på förhand definierade primära och sekundära effektmått. Det primära effektmåttet var symtomatisk återkommande VTE, vilket definierades som kombinationen av återkommande DVT, dödlig eller icke-dödlig LE. Det sekundära effektmåttet definierades som kombinationen av återkommande DVT, icke-dödlig DVT och död av alla orsaker.

I Einstein Choice studerades 3 396 patienter med bekräftad symtomatisk DVT och/eller LE som avslutat 6-12 månaders antikoagulationsbehandling för förebyggande av dödlig LE eller icke-dödlig symtomatisk återkommande DVT eller LE. Patienter med en indikation för fortsatt antikoagulationsbehandling i terapeutisk dos uteslöts ur studien. Behandlingstiden var upp till 12 månader beroende på det individuella randomiseringsdatumet (median: 351 dagar). Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen och rivaroxaban 10 mg en gång dagligen jämfördes med 100 mg acetylsalicylsyra en gång dagligen.

Det primära effektmåttet var symtomatisk återkommande VTE, vilket definierades som kombinationen av återkommande DVT, dödlig eller icke-dödlig LE.

Einstein DVT-studien (se tabell 6) visade att rivaroxaban var likvärdig (non-inferior) med enoxaparin/VKA avseende det primära effektmåttet ($p < 0,0001$ (test för non-inferiority); riskkvot: 0,680 (0,443 – 1,042), $p = 0,076$ (test för superiority)). Den på förhand specificerade sammantagna kliniska nyttan (primärt effektmått plus större blödning) rapporterades med en riskkvot på 0,67 ((95 % konfidensintervall: 0,47 – 0,95), nominellt p-värde $p = 0,027$) till förmån för rivaroxaban. INR-värdena var inom terapeutiskt intervall i genomsnitt 60,3 % av tiden för studiens genomsnittliga behandlingstid på 189 dagar, och 55,4 %, 60,1 % och 62,8 % av tiden i grupperna med en planerad behandlingstid på 3, 6 respektive 12 månader. I gruppen som fick enoxaparin/VKA sågs inget tydligt samband mellan genomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid inom terapeutiskt intervall på 2,0 - 3,0) på centernivå i jämnstora tertiler och incidensen av återkommande VTE (p -värde $= 0,932$ för interaktion). I den högsta tertilen baserat på center var riskkvoten för rivaroxaban jämfört med warfarin 0,69 (95 % konfidensintervall: 0,35 - 1,35).

Incidensen för det primära säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) såväl som det sekundära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) var likartad i bägge behandlingsgrupperna.

Tabell 6: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein DVT

Studiepopulation	3 449 patienter med symtomatisk akut djup ventrombos	
Behandlingsdos och -längd	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 eller 12 månader N=1 731	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 eller 12 månader N=1 718
Symtomatisk återkommande VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symtomatisk återkommande LE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symtomatisk återkommande DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symtomatisk LE och DVT	1 (0,1 %)	0
Dödlig LE/död där LE inte kan uteslutas	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Allvarlig blödning	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) Rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen i tre veckor följt av 20 mg en gång dagligen

b) Enoxaparin i minst 5 dagar överlappat med och följt av VKA

* $p < 0,0001$ (non-inferiority visavi en på förhand definierad riskkvot på 2,0); riskkvot: 0,680 (0,443 – 1,042), $p=0,076$ (superiority)

Einstein PE-studien (se tabell 7) visade att rivaroxaban var likvärdig (non-inferior) med enoxaparin/VKA avseende det primära effektmåttet ($p=0,0026$ (test för non-inferiority); riskkvot: 1,123 (0,749 – 1,684)). Den på förhand specificerade sammanlagda kliniska nyttan (primärt effektmått plus större blödning) rapporterades med en riskkvot på 0,849 ((95% konfidensintervall: 0,633 – 1,139), nominellt p-värde $p=0,275$). INR-värdena var inom terapeutiskt intervall i genomsnitt 63% av tiden för studiens genomsnittliga behandlingstid på 215 dagar, och 57 %, 62 % och 65 % av tiden i grupperna med en planerad behandlingstid på 3, 6 respektive 12 månader. I gruppen som fick enoxaparin/VKA sågs inget tydligt samband mellan genomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid inom terapeutiskt intervall på 2,0 - 3,0) på centernivå i jämnstora tertiler och incidensen av återkommande VTE (p -värde =0,082 för interaktion). I den högsta tertilen baserat på center var riskkvoten för rivaroxaban jämfört med warfarin 0,642 (95 % konfidensintervall: 0,277 - 1,484).

Incidensen för det primära säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) var något lägre i rivaroxabangruppen (10,3 % (249/2412)) än i enoxaparin/VKA-gruppen (11,4 % (274/2405)). Incidensen av det sekundära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) var lägre i rivaroxabangruppen (1,1% (26/2412)) än i enoxaparin/VKA-gruppen (2,2 % (52/2405)) med en riskkvot på 0,493 (95 % konfidensintervall: 0,308 – 0,789).

Tabell 7: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein PE

Studiepopulation	4 832 patienter med symtomatisk akut lungemboli	
Behandlingsdos och -längd	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 eller 12 månader N=2 419	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 eller 12 månader N=2 413
Symtomatisk återkommande VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symtomatisk återkommande LE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symtomatisk återkommande DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symtomatisk LE och DVT	0	2 (<0,1 %)
Dödlig LE/död där LE inte kan uteslutas	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Allvarlig blödning	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen i tre veckor följt av 20 mg en gång dagligen

b) Enoxaparin i minst 5 dagar, överlappat med och följt av VKA

* $p < 0,0026$ (non-inferiority visavi en på förhand definierad riskkvot på 2,0); riskkvot: 1,123 (0,749 – 1,684)

En på förhand specificerad poolad analys av utfallet av Einstein DVT- och Einstein PE-studierna gjordes (se tabell 8).

Tabell 8: Effekt- och säkerhetsresultat från poolad analys av fas III Einstein DVT och Einstein PE

Studiepopulation	8 281 patienter med symtomatisk akut djup ventrombos eller lungemboli	
Behandlingsdos och -längd	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 eller 12 månader N=4 150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 eller 12 månader N=4 131
Symtomatisk återkommande VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symtomatisk återkommande LE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symtomatisk återkommande DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symtomatisk LE och DVT	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
Dödlig LE/död där LE inte kan uteslutas	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Allvarlig blödning	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

a) Rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen i tre veckor följt av 20 mg en gång dagligen

b) Enoxaparin i minst 5 dagar, överlappat med och följt av VKA

* $p < 0,0001$ (non-inferiority visavi en på förhand definierad riskkvot på 1,75); riskkvot: 0,886 (0,661 – 1,186)

Den på förhand specificerade sammantagna kliniska nyttan (primärt effektmått plus allvarlig blödning) för den poolade analysen rapporterades med en riskkvot på 0,771 ((95 % konfidensintervall: 0,614 – 0,967), nominellt p-värde p = 0,0244).

I Einstein Extension-studien (se tabell 9) var rivaroxaban överlägsen placebo avseende primära och sekundära effektmått. För det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) sågs en icke-signifikant numeriskt högre incidens för patienter som behandlades med rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med placebo. För det sekundära säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) sågs högre incidens för patienter som behandlades med rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med placebo.

Tabell 9: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein Extension

Studiepopulation	1 197 patienter, fortsatt behandling och förebyggande av återkommande venös tromboembolism	
Behandlingsdos och -längd	Rivaroxaban^{a)} 6 eller 12 månader N=602	Placebo 6 eller 12 månader N=594
Symtomatisk återkommande VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1%)
Symtomatisk återkommande LE	2 (0,3 %)	13 (2,2%)
Symtomatisk återkommande DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2%)
Dödlig LE/död där LE inte kan uteslutas	1 (0,2 %)	1 (0,2%)
Allvarlig blödning	4 (0,7 %)	0 (0,0%)
Kliniskt relevant icke-allvarlig blödning	32 (5,4 %)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen

* p < 0,0001 (superiority), riskkvot: 0,185 (0,087 – 0,393)

I Einstein Choice-studien (se tabell 10) var både rivaroxaban 20 mg och 10 mg överlägsna 100 mg acetylsalicylsyra avseende det primära effektmåttet. Det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) var likartad för patienter behandlade med rivaroxaban 20 mg och 10 mg en gång dagligen jämfört med 100 mg acetylsalicylsyra.

Tabell 10: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein Choice

Studiepopulation	3 396 patienter, fortsatt behandling av återkommande venös tromboembolism		
Behandlingsdos	Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen N=1 107	Rivaroxaban 10 mg en gång dagligen N=1 127	Acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=1 131
Behandlingstid, median [interkvartilintervall]	349 [189-362] dagar	353 [190-362] dagar	350 [186-362] dagar
Symtomatisk återkommande VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symtomatisk återkommande LE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symtomatisk återkommande DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Dödlig LE/död där LE inte kan uteslutas	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symtomatisk återkommande VTE, hjärtinfarkt, stroke eller icke-CNS systemisk embolism	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Allvarlig blödning	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Kliniskt relevant icke-allvarlig blödning	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symtomatisk återkommande VTE eller allvarlig blödning (slutlig klinisk nytta)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* p<0,001(superiority) rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,34 (0,20-0,59)

** p<0,001 (superiority) rivaroxaban 10 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,26 (0,14-0,47)

⁺ Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominellt)

⁺⁺ Rivaroxaban 10 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominellt)

Utöver fas III- programmet EINSTEIN har en prospektiv, icke-interventions, öppen kohortstudie (XALIA) genomförts med central adjudicering av händelser såsom återkommande VTE, allvarliga blödningar och död. 5 142 patienter med akut DVT inkluderades i studien för att undersöka den långsiktiga säkerheten för rivaroxaban jämfört med standard-antikoagulationsbehandling i klinisk praxis. Andelen allvarliga blödningar, återkommande VTE samt alla dödsorsaker för rivaroxaban var 0,7 %, 1,4 % respektive 0,5 %. Det fanns skillnader i patienters baslinjedata som inkluderade ålder, cancer och njurfunktion. En fördefinierad så kallad stratifierad propensity score analys användes för att justera för uppmätta skillnader i baslinjedata. Kvarvarande störfaktorer kan dock, trots detta, påverka resultatet. Justerade riskkvoter användes för att jämföra rivaroxaban och standardbehandling avseende allvarliga blödningar, återkommande VTE samt alla dödsorsaker. Riskkvoterna var 0,77 (95 % KI 0,40 – 1,50), 0,91 (95 % KI 0,54 – 1,54) respektive 0,51 (95 % KI 0,24 – 1,07).

Dessa resultat hos patienter som observerades i klinisk praxis överensstämmer med den fastställda säkerhetsprofilen för denna indikation.

I en icke-interventionell studie, som efter godkännandet för försäljning utfördes på över 40 000 patienter utan cancer i anamnesen från fyra länder, ordinerades rivaroxaban för behandling eller förebyggande av DVT och LE. Händelsefrekvenserna per 100 patientår för symtomatiska/kliniskt synbara VTE-händelser/tromboemboliska händelser som ledde till sjukhusinläggning varierade mellan 0,64 (95 % KI 0,40-0,97) i Storbritannien och 2,30 (95 % KI 2,11-2,51) i Tyskland. Blödning som ledde till sjukhusinläggning uppkom med händelsefrekvenser per 100 patientår på 0,31 (95 % KI 0,23-0,42) för intrakraniell blödning, 0,89 (95 % KI 0,67-1,17) för gastrointestinal blödning, 0,44 (95 % KI 0,26-0,74) för urogenital blödning och 0,41 (95 % KI 0,31-0,54) för andra blödningar.

Pediatrik population

Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatrika patienter

Sammanlagt 727 barn med bekräftad akut VTE, varav 528 fick rivaroxaban, studerades i 6 oblandade pediatrika multicenterstudier. Kroppsviktsjusterad dosering hos patienter från födsel till under 18 år resulterade i rivaroxabanexponering liknande den som observerats hos vuxna DVT-patienter behandlade med rivaroxaban 20 mg en gång dagligen, vilket bekräftats i fas III-studien (se avsnitt 5.2).

Fas III-studien EINSTEIN Junior var en randomiserad, aktivt kontrollerad, öppen klinisk multicenterstudie med 500 pediatrika patienter (i åldern från födsel till < 18 år) med bekräftad akut VTE. I studien ingick 276 barn i åldern 12 till < 18 år, 101 barn i åldern 6 till < 12 år, 69 barn i åldern 2 till < 6 år och 54 barn i åldern < 2 år.

VTE klassificerades som antingen central venkateter-relaterad VTE (CVC-VTE; 90/335 patienter i rivaroxabangruppen, 37/165 patienter i jämförelsegruppen), cerebral venös sinustrombos (CVST; 74/335 patienter i rivaroxabangruppen, 43/165 patienter i jämförelsegruppen), och övriga inklusive DVT och PE (icke-CVC-VTE; 171/335 i rivaroxabangruppen, 85/165 patienter i jämförelsegruppen). Den vanligaste manifestationen av venös trombos hos barn i åldern 12 till < 18 år var icke-CVC-VTE hos 211 (76,4 %); hos barn åldern 6 till < 12 år och i åldern 2 till < 6 år var CVST hos 48 (47,5 %) respektive 35 (50,7 %) och hos barn i åldern < 2 år var CVC-VTE hos 37 (68,5 %). Det ingick inga barn < 6 månader med CVST i rivaroxabangruppen. 22 av patienterna med CVST hade en CNS-infektion (13 patienter i rivaroxabangruppen och 9 i jämförelsegruppen).

VTE utlöstes av bestående, övergående eller både bestående och övergående riskfaktorer hos 438 (87,6 %) barn.

Patienter fick initial behandling med terapeutiska doser av ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (LMWH) eller fondaparinux i minst 5 dagar, och randomiserades i förhållandet 2:1 till att få antingen kroppsviktsjusterade doser rivaroxaban eller jämförelsegrupp (hepariner, VKA) under studiens huvudsakliga behandlingsperiod på 3 månader (1 månad för barn < 2 år med CVC-VTE). Om det var kliniskt möjligt upprepades den bildiagnostiska undersökningen som utförts vid baslinjen i slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden. Studiebehandlingen kunde avbrytas vid denna tidpunkt eller, efter provarens samtycke, fortsätta i upp till totalt 12 månader (för barn < 2 år med CVC-VTE upp till 3 månader).

Det primära effektmåttet var symtomatisk återkommande VTE. Det primära säkerhetsmåttet var allvarlig blödning och kliniskt relevant icke-allvarlig blödning (*clinically relevant non-major bleeding*, CRNMB). Alla effekt- och säkerhetsresultat bedömdes centralt av en oberoende kommitté som var blindade för behandlingen. Effekt- och säkerhetsresultat visas i tabell 11 och 12 nedan.

Återkommande VTE förekom hos 4 av 335 patienter i rivaroxabangruppen och hos 5 av 165 patienter i jämförelsegruppen. Allvarlig blödning och CRNMB rapporterades hos 10 av 329 patienter (3 %) behandlade med rivaroxaban och hos 3 av 162 patienter (1,9 %) som behandlades med jämförelseläkemedel. Klinisk nettofördel (symtomatisk återkommande VTE plus allvarlig blödning) rapporterades hos 4 av 335 patienter i rivaroxabangruppen och hos 7 av 165 patienter i

jämförelsegruppen. Normalisering av trombosbördan vid upprepad bilddiagnostik förekom hos 128 av 335 patienter som behandlades med rivaroxaban och hos 43 av 165 patienter i jämförelsegruppen. Dessa resultat var på det hela taget likartade bland åldersgrupper. Det fanns 119 (36,2 %) barn med någon form av behandlingsrelaterad blödning i rivaroxabangruppen och 45 (27,8 %) barn i jämförelsegruppen.

Tabell 11: Effektnesultat i slutet av huvudbehandlingsperioden

Händelse	Rivaroxaban N = 335*	Jämförelse- läkemedel N = 165*
Återkommande VTE (primärt effektmått)	4 (1,2 %, 95 % KI 0,4 %-3,0 %)	5 (3,0 %, 95 % KI 1,2 %-6,6 %)
Symtomatisk återkommande VTE + asymtomatisk försämring vid upprepad bilddiagnostik	5 (1,5 %, 95 % KI 0,6 %-3,4 %)	6 (3,6 %, 95 % KI 1,6 %-7,6 %)
Symtomatisk återkommande VTE + asymtomatisk försämring + ingen förändring vid upprepad bilddiagnostik	21 (6,3 %, 95 % KI 4,0 %-9,2 %)	19 (11,5 %, 95 % KI 7,3 %-17,4 %)
Normalisering vid upprepad bilddiagnostik	128 (38,2 %, 95 % KI 33,0 %-43,5 %)	43 (26,1 %, 95 % KI 19,8 %-33,0 %)
Symtomatisk återkommande VTE + allvarlig blödning (klinisk nettofördel)	4 (1,2 %, 95 % KI 0,4 %-3,0 %)	7 (4,2 %, 95 % KI 2,0 %-8,4 %)
Fatal eller icke-fatal lungemboli	1 (0,3 %, 95 % KI 0,0 %-1,6 %)	1 (0,6 %, 95 % KI 0,0 %-3,1 %)

*FAS = fullständig analysuppsättning (*full analysis set*), alla barn som randomiserats

Tabell 12: Säkerhetsresultat i slutet av huvudbehandlingsperioden

	Rivaroxaban N = 329*	Jämförelse- läkemedel N = 162*
Allvarlig blödning + CRNMB (primärt säkerhetsmått)	10 (3,0 %, 95 % KI 1,6 %-5,5 %)	3 (1,9 %, 95 % KI 0,5 %-5,3 %)
Allvarlig blödning	0 (0,0 %, 95 % KI 0,0 % 1,1 %)	2 (1,2 %, 95 % KI 0,2 %-4,3 %)
Någon form av behandlingskrävande blödning	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

*SAF = säkerhetsanalysuppsättning (*safety analysis set*), alla barn som randomiserats och som fått minst 1 dos av prövningsläkemedlet

Rivaroxabans effekt- och säkerhetsprofil var i stort sätt likvärdig mellan den pediatrika VTE-populationen och den vuxna DVT/PE-populationen, dock var andelen som fick någon form av blödning högre i pediatrika VTE-populationen i jämförelse med den vuxna DVT/PE-populationen.

Patienter med trippelpositivt antifosfolipidsyndrom av högrisktyp

I en randomiserad, av prövaren sponsrad, öppen multicenterstudie med blindad bedömning av effektmått jämfördes rivaroxaban med warfarin hos patienter med befintlig eller tidigare trombos, som har fått diagnosen antifosfolipidsyndrom och löper hög risk för tromboemboliska händelser (positiva för alla tre antifosfolipidtester: lupus antikoagulans, antikardiolipin-antikroppar och anti-beta 2-glykoprotein I-antikroppar). Prövningen avbröts i förtid efter registrering av 120 patienter, till följd av

ett överskott av händelser bland patienterna i rivaroxaban-armen. Genomsnittlig uppföljning var 569 dagar. 59 patienter randomiserades till rivaroxaban 20 mg (15 mg för patienter med kreatininclearance (CrCl) < 50 ml/min) och 61 till warfarin (INR 2,0–3,0). Tromboemboliska händelser uppträdde hos 12 % av patienterna som randomiserades till rivaroxaban (4 ischemiska stroke och 3 hjärtinfarkter). Inga händelser rapporterades hos patienterna som randomiserades till warfarin. Större blödningar uppträdde hos 4 patienter (7 %) i rivaroxaban-gruppen och 2 patienter (3 %) i warfarin-gruppen.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för referensläkemedlet som innehåller rivaroxaban för alla grupper av den pediatrika populationen för förebyggande av tromboemboliska händelser (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Följande information är baserad på data erhållna hos vuxna:

Rivaroxaban absorberas snabbt, varvid maximala koncentrationer ($C_{\max}$) uppnås 2 – 4 timmar efter tablettintag.

Den orala absorptionen av rivaroxaban är nästan fullständig och den orala biotillgängligheten är hög (80 – 100%) för en dos på en tablett á 2,5 mg och 10 mg, oavsett om dosen intas på fastande mage eller i samband med föda. Intag tillsammans med föda påverkar inte AUC eller $C_{\max}$ för rivaroxaban vid dosen 2,5 mg och 10 mg.

På grund av minskad absorptionsgrad är den orala biotillgängligheten för 20 mg-tabletten 66% på fastande mage. När rivaroxaban 20 mg tabletter tas tillsammans med föda ökar genomsnittligt AUC med 39% jämfört med tablettintag på fastande mage, vilket indikerar så gott som fullständig absorption och hög oral biotillgänglighet. Rivaroxaban 15 mg och 20 mg ska tas tillsammans med föda (se avsnitt 4.2).

Rivaroxabans farmakokinetik är på fastande mage i det närmaste linjär upp till 15 mg en gång dagligen. Vid intag tillsammans med föda uppvisar rivaroxaban 10 mg, 15 mg och 20 mg dosproportionalitet. Vid högre doser av rivaroxaban ses en upplösningsbegränsad absorption med minskad biotillgänglighet och minskad absorptionshastighet vid ökad dos. Variabiliteten i farmakokinetiken för rivaroxaban är måttlig med en interindividuell variabilitet (CV%) som sträcker sig från 30 % till 40 %.

Absorptionen av rivaroxaban är beroende av platsen för dess frisättning i mag-tarmkanalen. En minskning på 29 % och 56 % av AUC och $C_{\max}$ jämfört med tablett rapporterades när rivaroxabangranulat frisattes i den proximala tunntarmen. Exponeringen minskar ytterligare när rivaroxaban frisätts i den distala tunntarmen eller colon ascendens. Administrering av rivaroxaban distalt om magsäcken bör således undvikas eftersom det kan leda till nedsatt absorption och tillhörande rivaroxabanexponering.

Biotillgängligheten (AUC och $C_{\max}$) var jämförbar för 20 mg rivaroxaban administrerat oralt som en krossad tablett blandad med äppelmos, eller upplöst i vatten, och administrering via en magsond följt av en flytande måltid, jämfört med en hel tablett. Med tanke på den förutsägbara dosproportionerliga farmakokinetiska profilen för rivaroxaban kan resultaten för biotillgänglighet från den här studien troligtvis appliceras på lägre doser av rivaroxaban.

Pediatrik population

Barn fick rivaroxaban som tablett eller som oral suspension under eller i nära anslutning till matning eller födointag och med en normal portion vätska för att säkerställa pålitlig dosering till barn. Liksom hos vuxna absorberas rivaroxaban snabbt hos barn efter oral administrering i tablettform eller efter administrering i form av granulatformulering till oral suspension. Ingen skillnad i absorptionshastigheten och inte heller i omfattningen av absorption observerades mellan tablettformuleringen och formuleringen granulat till oral suspension. Inga PK-data efter intravenös administrering till barn finns tillgängliga och rivaroxabans absoluta biotillgänglighet hos barn är därmed okänd. En minskning i den relativa biotillgängligheten för högre doser (i mg/kg kroppsvikt) konstaterades, vilket tyder på absorptionsbegränsningar för högre doser, även vid intag tillsammans

med mat. Rivaroxaban 20 mg-tabletter ska tas i samband med matning eller tillsammans med föda (se avsnitt 4.2).

Distribution

Plasmaproteinbindningen hos vuxna är hög, cirka 92 % till 95 % med huvudsaklig bindning till serumalbumin. Distributionsvolymen är måttlig, varvid V_{ss} är cirka 50 liter.

Pediatrisk population

Inga data om rivaroxabans specifika plasmaproteinbindning hos barn finns tillgängliga. Inga PK-data efter intravenös administrering av rivaroxaban till barn finns tillgängliga. V_{ss} beräknad med populationsfarmakokinetisk modellering för barn (åldersintervall 0 till < 18 år) efter oral administrering av rivaroxaban är beroende av kroppsvikt och kan beskrivas med en allometrisk funktion, med ett medelvärde på 113 l för försökspersoner med en kroppsvikt på 82,8 kg.

Metabolism och eliminering

Hos vuxna undergår ca två tredjedelar av tillförd dos rivaroxaban metabolisk nedbrytning, varav hälften därefter elimineras renalt och hälften via faeces. Den sista tredjedelen av tillförd dos utsöndras direkt via njurarna som oförändrad aktiv substans i urinen, huvudsakligen genom aktiv renal sekretion. Rivaroxaban metaboliseras via CYP3A4, CYP2J2 och CYP-oberoende mekanismer. Oxidativ nedbrytning av morfolinondelen och hydrolys av amidbindningarna är de huvudsakliga ställena för biotransformation. Baserat på *in vitro*-undersökningar är rivaroxaban ett substrat för transportproteinerna P-gp (P-glycoprotein) och Bcrp (breast cancer resistance protein). Oförändrat rivaroxaban är den viktigaste föreningen i human plasma utan att några viktigare eller aktiva cirkulerande metaboliter förekommer. Med ett systemiskt clearance på omkring 10 l/h kan rivaroxaban klassificeras som en substans med lågt clearance. Efter intravenös administrering av 1 mg är eliminationshalveringstiden ungefär 4,5 timmar. Efter oral administrering begränsas eliminationen av absorptionshastigheten. Rivaroxaban elimineras från plasma med genomsnittliga halveringstider på 5 till 9 timmar hos unga individer, och med terminala halveringstider på 11 till 13 timmar hos äldre.

Pediatrisk population

Inga metabolismdata specifika för barn finns tillgängliga. Inga PK-data efter intravenös administrering av rivaroxaban till barn finns tillgängliga. Elimination beräknad med populationsfarmakokinetisk modellering hos barn (åldersintervall 0 till < 18 år) efter oral administrering av rivaroxaban är beroende av kroppsvikt och kan beskrivas med en allometrisk funktion, med ett genomsnitt på 8 l/timme för försökspersoner med en kroppsvikt på 82,8 kg. Det geometriska medelvärdet för eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) beräknad med populationsfarmakokinetisk modellering minskar med sjunkande ålder och låg mellan 4,2 timmar hos ungdomar till cirka 3 timmar hos barn i åldern 2-12 år ner till 1,9 respektive 1,6 timmar hos barn i åldern 0,5-< 2 år och yngre.

Särskilda populationer

Kön

Hos vuxna fanns inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik och farmakodynamik mellan manliga och kvinnliga patienter. En explorativ analys visade inte några relevanta skillnader i rivaroxabanexponering mellan pojkar och flickor.

Äldre

Äldre patienter visade högre plasmakoncentrationer än yngre patienter med genomsnittliga AUC-värden omkring 1,5-faldigt högre, huvudsakligen på grund av reducerad total clearance och njurclearance. Ingen dosjustering är nödvändig.

Olika viktkategorier

Hos vuxna hade extrema kroppsvikter (<50 kg eller >120 kg) endast en liten inverkan på plasmakoncentrationer av rivaroxaban (mindre än 25 %). Ingen dosjustering är nödvändig. Hos barn doseras rivaroxaban baserat på kroppsvikt. En explorativ analys visade ingen relevant effekt av undervikt eller fetma på rivaroxabanexponering hos barn.

Interetniska skillnader

Hos vuxna iaktogs inga kliniskt relevanta interetniska skillnader bland kaukasiska, afroamerikanska, latinamerikanska, japanska eller kinesiska patienter beträffande farmakokinetiken och farmakodynamiken för rivaroxaban.

En explorativ analys visade inga relevanta interetniska skillnader i rivaroxabanexponering bland japanska, kinesisk eller asiatiska barn utanför Japan och Kina jämfört med respektive totala pediatriiska population.

Nedsatt leverfunktion

Cirrotiska vuxna patienter med lätt nedsatt leverfunktion (klassificerade som Child Pugh A) uppvisade endast mindre förändringar i farmakokinetiken för rivaroxaban (1,2-faldig ökning av rivaroxaban AUC i genomsnitt), nästan jämförbara med deras matchade friska kontrollgrupp. Hos cirrotiska patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (klassificerad som Child Pugh B) ökade genomsnittligt AUC för rivaroxaban signifikant 2,3-faldigt i jämförelse med friska frivilliga. Obundet AUC ökade 2,6-faldigt. Dessa patienter hade även en minskad renal elimination av rivaroxaban, i likhet med patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Det finns inga data på patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Hämningen av faktor Xa-aktivitet ökade med en faktor på 2,6 hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion i jämförelse med friska frivilliga. Förlängning av PT ökade på samma sätt med en faktor på 2,1. Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion var känsligare för rivaroxaban vilket resulterade i ett brantare PK/PD-förhållande mellan koncentration och PT.

Rivaroxaban är kontraindicerat hos patienter med leversjukdom förknippad med koagulopati och en kliniskt relevant blödningsrisk, inkluderande cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 4.3).

Inga kliniska data finns tillgängliga för barn med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

Hos vuxna fanns en ökning av rivaroxabanexponeringen som motsvaras av minskningen i njurfunktion vid bedömning genom mätningar av kreatininclearance. Hos personer med lätt (kreatininclearance 50 – 80 ml/min), måttligt (kreatininclearance 30 – 49 ml/min) och svårt (kreatininclearance 15 – 29 ml/min) nedsatt njurfunktion var plasmakoncentrationerna för rivaroxaban (AUC) 1,4-, 1,5- respektive 1,6-faldigt förhöjda. Motsvarande öknings av de farmakodynamiska effekterna var mera uttalade. Hos personer med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion var den totala inhibitionen av faktor Xa-aktiviteten förhöjd med en faktor 1,5, 1,9 respektive 2,0 jämfört med friska frivilliga. Förlängningen av PT ökade på liknande sätt med en faktor 1,3, 2,2 respektive 2,4. Det finns inga tillgängliga data från patienter med kreatininclearance <15 ml/min.

På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas rivaroxaban inte vara dialyserbart.

Användning hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte. Rivaroxaban bör användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15 – 29 ml/min (se avsnitt 4.4).

Inga kliniska data finns tillgängliga för barn 1 år eller äldre med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet < 50 ml/min/1,73 m²).

Farmakokinetiska data hos patienter

Hos patienter som fick 20 mg rivaroxaban en gång dagligen för behandling av akut DVT var det geometriska medelvärdet av koncentrationen (90 % prediktionsintervall) 2 – 4 timmar respektive ca. 24 timmar efter dosintag (vilket ungefärligen motsvarar maximala och minimala koncentrationer under doseringsintervallet) 215 (22 – 535) respektive 32 (6 – 239) mikrog/l.

För pediatriiska patienter med akut VTE som fick kroppsviktsjusterat rivaroxaban som resulterade i en exponering likartad den hos vuxna DVT-patienter som fick 20 mg rivaroxaban en gång dagligen, sammanfattas det geometriska medelvärdet av koncentrationer (90 % intervall) vid provtagningstidsintervallen, vilka ungefärligen motsvarar maximala och minimala koncentrationer under doseringsintervallet, i tabell 13.

Tabell 13: Sammanfattande statistik (geometriskt medelvärde [90 % intervall]) för plasmakoncentrationer av rivaroxaban vid steady state (mikrogram/l) enligt doseringsregim och ålder

Tidsintervall								
o.d.	N	12 - < 18 år	N	6 - < 12 år				
2,5-4 tim efter	171	241,5 (105 - 484)	24	229,7 (91,5 - 777)				
20-24 tim efter	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 tim efter	36	145,4 (46,0 - 343)	38	171,8 (70,7 - 438)	2	n.c.		
10-16 tim efter	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	Födelse - < 2 år	N	0,5 - < 2 år	N	Födelse - < 0,5 år
0,5-3 tim efter	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 tim efter	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. = en gång dagligen, b.i.d. = två gånger dagligen, t.i.d. = tre gånger dagligen, n.c. = ej beräknat
 Värden under den lägre kvantifieringsgränsen (LLOQ) ersattes med 1/2 LLOQ för den statistiska beräkningen (LLOQ = 0,5 mikrogram/l).

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Det farmakokinetiska/farmakodynamiska (PK/PD) förhållandet mellan plasmakoncentrationen för rivaroxaban och flera farmakodynamiska parametrar (hämning av faktor Xa, PT, aPTT, Heptest) har utvärderats efter administrering av varierande doser (5 – 30 mg två gånger dagligen). Förhållandet mellan rivaroxabankoncentrationen och faktor Xa-aktiviteten beskrevs bäst av en $E_{\max}$ -modell. För PT beskrevs data generellt bättre av den linjära intercept-modellen. Beroende på de olika PT-reagens som använts varierade lutningen avsevärt. När Neoplastin PT användes var baslinjen för PT ungefär 13 s och lutningen var omkring 3 till 4 s/(100 mikrog/l). Resultaten från PK/PD-analyserna från fas II och III överensstämde med de data som faststälts hos friska frivilliga.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt har inte fastställts för indikationen förebyggande av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer för barn och ungdomar upp till 18 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet (enstaka dosering) fototoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet och juvenil toxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Effekten som observerats vid allmäntoxicitetsstudier (upprepad dosering) förklaras huvudsakligen av den uttalade farmakodynamiska aktiviteten hos rivaroxaban. Hos råttor har man vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer sett en ökning av plasmanivåerna IgG och IgA.

Hos råttor sågs inte några effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet relaterad till den farmakologiska verkningsmekanismen hos rivaroxaban (t.ex. blödningskomplikationer). Embryo-fetal toxicitet (post-implantal förlust, fördröjd/progressiv benbildning, multipla svagt färgade hepatiska fläckar) och en ökad förekomst av vanliga missbildningar och placentala förändringar har observerats vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer. I pre- och postnatale studier på råttor sågs minskad livsduglighet hos avkomman vid doser som var toxiska för mödrarna.

Rivaroxaban undersöktes hos juvenila råttor med en behandlingstid på upp till 3 månader med start 4 dagar postnalt, vilket visade en oberoende dosrelaterad ökning av periinsulär blödning. Inga belägg för målorganspecifik toxicitet sågs.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Kroskarmellosnatrium (E468)
Natriumlaurilsulfat (E487)
Hypromellos 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Cellulosa, mikrokristallin (E460)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)
Magnesiumstearat (E572)

Filmdragering

Makrogol 4000 (E1521)
Hypromellos 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Krossade tabletter

Krossade rivaroxaban-tabletter är stabila i vatten och i äppelmos i upp till 4 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Klart PVC/aluminiumblistar i kartong med 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 eller 100 filmdragerade tabletter eller perforerat endosblistar i kartong med 10 x 1 eller 100 x 1 tabletter.
HDPE-burk med vitt opakt barnskyddande polypropenlock och induktionsförsegling.
Förpackningsstorlek: 30 eller 90 filmdragerade tabletter.
HDPE-burk med vitt opakt skruvlock av polypropen och induktionsförsegling.
Förpackningsstorlek: 500 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Krossning av tabletter

Rivaroxaban-tabletter kan krossas och suspenderas i 50 ml vatten och administreras via en nasogastrisk sond eller en näringssond efter att sondens placering i magsäcken bekräftats. Sonden ska därefter spolas med vatten. Eftersom rivaroxabanabsorption beror på den aktiva substansens frisättningsställe, administrering av rivaroxaban distalt om magsäcken ska undvikas, eftersom detta kan orsaka reducerad absorption och därmed reducerad exponering för den aktiva substansen. Efter administrering av en krossad 15 mg eller 20 mg rivaroxaban-tablett ska dosen omedelbart följas av sondmatning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1488/040-053

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 november 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivaroxaban Accord 15 mg filmdragerade tabletter

Rivaroxaban Accord 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 15 mg filmdragerad tablett innehåller 15 mg rivaroxaban.

Varje 20 mg filmdragerad tablett innehåller 20 mg rivaroxaban.

Hjälpämne med känd effekt

Varje 15 mg filmdragerad tablett innehåller 20,92 mg laktos (som monohydrat), se avsnitt 4.4.

Varje 20 mg filmdragerad tablett innehåller 27,90 mg laktos (som monohydrat), se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Rivaroxaban Accord 15 mg: röda, runda, bikonvexa, cirka 5,00 mm i diameter, filmdragerade tabletter präglade med "IL" på den ena sidan och "2" på den andra sidan.

Rivaroxaban Accord 20 mg: mörkröda, runda, bikonvexa, cirka 6,00 mm i diameter, filmdragerade tabletter präglade med "IL3" på ena sidan och släta på andra sidan

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE), och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna. (Se avsnitt 4.4 avseende hemodynamiskt instabila patienter med lungemboli.)

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Behandling av DVT, behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE

Rekommenderad dos för initial behandling av akut DVT eller LE är 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna, följt av 20 mg en gång dagligen för fortsatt behandling och förebyggande av återkommande DVT och LE.

Kort behandlingstid (minst 3 månader) ska övervägas hos patienter med DVT eller LE utlöst av större övergående riskfaktorer (dvs. nyligen genomgången större operation eller trauma). Längre behandlingstid ska övervägas hos patienter med DVT eller LE utlöst av andra faktorer än större övergående riskfaktorer, DVT eller LE utan utlösande faktorer eller återkommande DVT eller LE.

När förlängd profylax av återkommande DVT och LE är indicerat (efter att minst 6 månaders behandling av DVT eller LE har avslutats) är rekommenderad dos 10 mg en gång dagligen. Hos patienter som anses ha hög risk för DVT eller LE, såsom de med komplicerade komorbiditeter, eller som har utvecklat återkommande DVT eller LE på förlängd profylax med Rivaroxaban Accord 10 mg en gång dagligen, ska Rivaroxaban Accord 20 mg en gång dagligen övervägas.

Behandlingslängden och dosvalet ska anpassas individuellt efter noggrann bedömning av nyttan av behandling jämfört med risken för blödning (se avsnitt 4.4).

	Tidsperiod	Doseringsschema	Total dygnsdos
Behandling och förebyggande av återkommande DVT och LE	Dag 1-21	15 mg två gånger dagligen	30 mg
	Dag 22 och framåt	20 mg en gång dagligen	20 mg
Förebyggande av återkommande DVT och LE	Efter att minst 6 månaders behandling av DVT eller LE har avslutats	10 mg en gång dagligen eller 20 mg en gång dagligen	10 mg eller 20 mg

Upptrappningsförpackningen av Rivaroxaban Accord för de fyra första veckorna är avsedd för patienter som kommer att gå över från 15 mg två gånger dagligen till 20 mg en gång dagligen från dag 22 och framåt (se avsnitt 6.5).

För patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion där man tagit beslut att fortsätta med 15 mg en gång dagligen från dag 22 och framåt finns andra förpackningar som innehåller enbart 15 mg filmdragerade tabletter tillgängliga (se doseringsinstruktioner i avsnittet ”Särskilda patientgrupper” nedan).

Om en dos glöms under behandlingsfasen med 15 mg två gånger dagligen (dag 1 – 21) ska patienten ta Rivaroxaban Accord omedelbart för att säkerställa intag av 30 mg rivaroxaban dagligen. I detta fall kan två 15 mg tabletter tas samtidigt. Följande dag ska patienten fortsätta med det vanliga intaget av 15 mg två gånger dagligen som rekommenderat.

Om en dos glöms under behandlingsfasen med en tablett dagligen, ska patienten ta Rivaroxaban Accord omedelbart och fortsätta följande dag som tidigare med en tablett dagligen. Dosen ska inte fördubblas under en och samma dag för att kompensera för en glömd dos.

Byte från vitamin K-antagonister (VKA) till rivaroxaban

För patienter som behandlas för DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser ska VKA-behandling avslutas och behandling med Rivaroxaban Accord påbörjas när internationellt normaliserat ratio (INR) är $\leq 2,5$.

När patienter byter från VKA till rivaroxaban kommer INR-värdet att vara falskt förhöjt efter intag av rivaroxaban. INR är inte en valid metod för att bestämma den antikoagulatoriska effekten av rivaroxaban och ska därför inte användas (se avsnitt 4.5).

Byte från rivaroxaban till vitamin K-antagonister (VKA)

Det finns en risk för otillräcklig antikoagulation vid byte från rivaroxaban till VKA. Kontinuerlig adekvat antikoagulation måste säkerställas vid varje byte till ett alternativt antikoagulantium. Det bör noteras att rivaroxaban kan bidra till ett förhöjt INR-värde.

Hos patienter som byter från rivaroxaban till VKA ska VKA ges samtidigt tills INR är $\geq 2,0$. Under de två första dagarna av övergångsperioden ska vanlig startdosering av VKA ges, följd av VKA-dosering baserat på INR-bestämning. Så länge patienten står på både rivaroxaban och VKA bör INR inte testas tidigare än 24 timmar efter den föregående dosen av rivaroxaban, men före nästa dos. När behandling med Rivaroxaban Accord har avslutats kan INR bestämmas med tillförlitlighet minst 24 timmar efter den sista dosen (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Byte från parenterala antikoagulantia till rivaroxaban

För patienter som står på parenterala antikoagulantia, upphör med parenterala antikoagulantia och börja med rivaroxaban 0-2 timmar före nästa planerade dos av det parenterala läkemedlet (t.ex. lågmolekylärt heparin), eller samtidigt som en kontinuerlig administrering av parenteralt läkemedel sätts ut (t.ex. intravenöst ofraktionerat heparin).

Byte från rivaroxaban till parenterala antikoagulantia

Den första dosen av parenteralt antikoagulantium ges vid den tidpunkt då nästa dos rivaroxaban skulle ha tagits.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Begränsade kliniska data från patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15 – 29 ml/min) tyder på att plasmakoncentrationen av rivaroxaban är signifikant förhöjd. Rivaroxaban Accord ska således användas med försiktighet hos dessa patienter. Användning hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och 5.2).

För patienter med måttligt (kreatininclearance 30-49 ml/min) eller svårt (kreatininclearance 15-29 ml/min) nedsatt njurfunktion gäller följande doseringsrekommendationer:

- Vid behandling av DVT, behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE, ska patienterna ska behandlas med 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna. Därefter, när den rekommenderade dosen är 20 mg en gång dagligen, bör en sänkning av dosen från 20 mg en gång dagligen till 15 mg en gång dagligen övervägas om patientens risk för blödning bedöms överstiga risken för återkommande DVT och LE. Rekommendationen att använda 15 mg är baserad på farmakokinetisk modellering och har inte studerats kliniskt (se avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2).
När den rekommenderade dosen är 10 mg en gång dagligen behövs ingen justering av rekommenderad dos.

Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Rivaroxaban Accord är kontraindicerat hos patienter med leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk, inkluderande cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 4.3 och 5.2).

Äldre

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2)

Kroppsvikt

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2)

Kön

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2)

Pediatrisk population

Rivaroxaban Accord upptrappningsförpackning ska inte användas till barn i åldern 0 till 18 år eftersom den är särskilt utformad för behandling av vuxna patienter och inte är lämplig för användning till pediatriska patienter.

Administreringssätt

Rivaroxaban Accord används för oralt bruk.

Tabletterna ska tas tillsammans med mat (se avsnitt 5.2).

Krossning av tabletter

För patienter som inte kan svälja hela tabletter kan Rivaroxaban Accord-tabletten krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis före användning och administreras oralt. Efter administrering av krossade Rivaroxaban Accord 15 mg eller 20 mg filmdragerade tabletter ska föda omedelbart ges.

Den krossade tabletten kan också ges via magsond (se avsnitt 5.2 och 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiv, kliniskt signifikant blödning.

Organskada eller tillstånd, som anses utgöra en ökad risk för större blödning. Detta kan omfatta pågående eller nyliga ulcerationer i magtarmkanalen, förekomst av maligna tumörer med hög blödningsrisk, nyliga hjärn- eller ryggradsskador, nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi, nyligen genomgången intrakraniell blödning, kända eller misstänkta esofagusvaricer, arteriovenösa missbildningar, vaskulära aneurysm eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar.

Samtidig behandling med andra antikoagulantia, t.ex. ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (enoxaparin, dalteparin etc), heparinderivat (fondaparinux etc), orala antikoagulantia (warfarin, dabigatranetexilat, apixaban etc), förutom vid byte av antikoagulationsbehandling under speciella omständigheter (se avsnitt 4.2) eller när UFH ges i doser som krävs för att hålla en central ven- eller artärkateter öppen (se avsnitt 4.5).

Leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk inklusive cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 5.2).

Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Klinisk uppföljning i enlighet med praxis för antikoagulantibehandling rekommenderas under hela behandlingsperioden.

Blödningsrisk

Liksom för andra antikoagulantia bör patienter som tar Rivaroxaban Accord observeras noggrant med avseende på tecken på blödning. Vid tillstånd med ökad blödningsrisk bör Rivaroxaban Accord användas med försiktighet. Administrering av Rivaroxaban Accord bör avbrytas om svår blödning uppstår (se avsnitt 4.9).

I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (d.v.s. epistaxis, gingival-, gastrointestinal- och urogenitalblödningar, inklusive onormal vaginal blödning eller kraftigare menstruationsblödning) och anemi mer frekvent under långtidsbehandling med rivaroxaban jämfört med VKA-behandling. Som tillägg till adekvat klinisk uppföljning kan sålunda laboratorietestning av hemoglobin/hematokrit vara av värde för att upptäcka ockult blödning och kvantifiera den kliniska relevansen av overt blödning, då detta bedöms vara lämpligt.

Hos flera undergrupper av patienter, som anges nedan, föreligger en ökad blödningsrisk. Dessa patienter ska övervakas noga för tecken och symtom på blödningskomplikationer och anemi efter att behandlingen inletts (se avsnitt 4.8).

En oförklarlig sänkning av hemoglobinvärdet eller blodtrycket bör föranleda sökning efter ett blödningsställe.

Även om behandling med rivaroxaban inte kräver rutinmässig kontroll av exponeringen, kan bestämning av rivaroxaban-nivåer med ett kalibrerat kvantitativt test för faktor Xa vara användbart i exceptionella situationer då kännedom om exponeringen för rivaroxaban kan vara till hjälp för att fatta kliniska beslut, t.ex. vid överdosering och akut kirurgi (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) kan plasmanivåerna av rivaroxaban öka signifikant (i genomsnitt 1,6-faldigt) vilket kan leda till en ökad blödningsrisk.

Rivaroxaban Accord ska användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15 - 29 ml/min. Användning av Rivaroxaban Accord hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Rivaroxaban Accord bör användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion som samtidigt får andra läkemedel som ökar plasmakoncentrationen av rivaroxaban (se avsnitt 4.5).

Interaktion med andra läkemedel

Användning av Rivaroxaban Accord hos patienter som erhåller samtidig systemisk behandling med azol-antimykotika (såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol och posakonazol) eller HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir) rekommenderas inte. Dessa aktiva substanser är kraftiga hämmare av såväl CYP3A4 som P-gp, och kan därför öka plasmakoncentrationen av rivaroxaban i kliniskt relevant grad (i genomsnitt 2,6-faldig ökning) vilket kan medföra en ökad risk för blödning (se avsnitt 4.5).

Försiktighet bör iaktas hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som påverkar hemostasen, till exempel icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), acetylsalicylsyra eller trombocytaggregationshämmare eller selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI). För patienter i riskzonen för ulcerös gastrointestinal sjukdom kan en lämplig profylaktisk behandling övervägas (se avsnitt 4.5).

Andra riskfaktorer för blödning

Liksom andra antikoagulantia rekommenderas rivaroxaban inte till patienter som har en ökad blödningsrisk, exempelvis:

- medfödda eller förvärvade blödningsrubbningar
- okontrollerad svår arteriell hypertoni
- andra gastrointestinala sjukdomar utan aktiv ulceration som kan leda till blödningskomplikationer (t.ex. inflammatorisk tarmsjukdom, esofagit, gastrit och gastroesofageal refluxsjukdom)
- vaskulär retinopati
- bronkiektasi eller anamnes på pulmonell blödning

Patienter med cancer

Patienter med malign sjukdom kan samtidigt löpa högre risk för blödning och trombos. Den individuella fördelen med antitrombotisk behandling ska vägas mot risken för blödning hos patienter med aktiv cancer beroende på tumörlokalisering, antineoplastisk behandling och sjukdomsstadium. Tumörer lokaliserade i magtarmkanalen eller urogenitalområdet har associerats med en ökad risk för blödning under behandling med rivaroxaban.

Användning av rivaroxaban är kontraindicerad hos patienter med maligna tumörer med hög blödningsrisk (se avsnitt 4.3).

Patienter med hjärklaffsprotes

Rivaroxaban bör inte användas för att förebygga tromboemboliska händelser hos patienter som nyligen genomgått kateterburen aortaklaffimplantation (TAVI). Säkerhet och effekt hos rivaroxaban har inte studerats hos patienter med hjärklaffsprotes. Det finns därför inga data som stödjer att rivaroxaban ger tillräcklig antikoagulation hos denna patientgrupp. Användning av Rivaroxaban Accord rekommenderas inte hos dessa patienter.

Patienter med antifosfolipidsyndrom

Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK) inräknat rivaroxaban rekommenderas inte till patienter med befintlig eller tidigare trombos som har fått diagnosen antifosfolipidsyndrom. Särskilt hos patienter som är trippelpositiva (för lupus antikoagulans, antikardiolipin-antikroppar och anti-beta 2-

glykoprotein I-antikroppar) kan behandling med DOAK vara förknippad med ökad förekomst av nya trombotiska händelser jämfört med behandling med vitamin K-antagonister.

Hemodynamiskt instabila LE-patienter eller patienter i behov av trombolys eller pulmonell embolektomi

Rivaroxaban Accord rekommenderas inte som ett alternativ till ofraktionerat heparin hos patienter med lungemboli som är hemodynamiskt instabila eller kan få trombolys eller pulmonell embolektomi, eftersom säkerhet och effekt av rivaroxaban inte har studerats i dessa kliniska situationer.

Spinal/epiduralanestesi eller punktion

När neuroaxial anestesi (spinal/epiduralanestesi) eller spinal/epiduralpunktion används löper patienter som behandlas med antikoagulantia för förebyggande av tromboemboliska komplikationer en ökad risk att utveckla ett epidural- eller spinalhematom som kan resultera i långvarig eller permanent förlamning. Risken för dessa händelser kan öka genom postoperativ användning av kvarliggande epiduralkatetrar eller samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostasen. Risken kan också öka till följd av traumatisk eller upprepade epidural- eller spinalpunktioner. Patienten bör frekvent kontrolleras avseende tecken och symtom på neurologisk försämring (t.ex. domningar eller svaghet i benen, tarm- eller blåsdysfunktion). Om neurologisk försämring noteras är det nödvändigt med snabb diagnos och behandling. Innan en neuroaxial intervention påbörjas ska läkaren överväga fördelen kontra risken hos de patienter som har en pågående behandling med antikoagulantia liksom hos de patienter som kommer att ges antikoagulantia som tromboprofylax. Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av Rivaroxaban Accord 15 mg eller 20 mg i dessa situationer.

För att minska potentiella risker för blödning i samband med användning av rivaroxaban under neuroaxial spinal/epiduralanestesi eller punktion, bör den farmakokinetiska profilen för rivaroxaban beaktas. Placering eller borttagning av en epiduralkateter eller lumbalpunktion lämpar sig bäst när den antikoagulerande effekten av rivaroxaban är beräknad som låg. Den exakta tidpunkten för att nå tillräckligt låg antikoagulerande effekt för enskild patient är inte känd.

För borttagning av en epiduralkateter, baserat på de generella farmakokinetiska egenskaperna, ska minst 2 halveringstider, d.v.s. minst 18 timmar för yngre patienter och 26 timmar för äldre patienter förlöpa efter den sista administreringen av rivaroxaban (se avsnitt 5.2).

Efter att katetern avlägsnats ska det gå minst 6 timmar innan nästa dos rivaroxaban administreras.

Om traumatisk punktion förekommer ska tillförseln av rivaroxaban skjutas upp i 24 timmar.

Doseringsrekommendationer före och efter invasiva procedurer och kirurgiska ingrepp

Om en invasiv procedur eller ett kirurgiskt ingrepp blir nödvändigt ska Rivaroxaban Accord 15/20 mg sättas ut minst 24 timmar innan ingreppet, om så är möjligt och baserat på läkarens kliniska bedömning. Om ingreppet inte kan senareläggas bör den ökade risken för blödning vägas mot behovet av att genomföra ett akut ingrepp.

Rivaroxaban Accord bör sättas in så snart som möjligt efter en invasiv procedur eller ett kirurgiskt ingrepp under förutsättning att den kliniska situationen så tillåter och adekvat hemostas har uppnåtts enligt beslut av behandlande läkare (se avsnitt 5.2).

Äldre

Blödningsrisken kan öka med stigande ålder (se avsnitt 5.2).

Hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolis och DRESS-syndrom, har rapporterats i samband med användning av rivaroxaban efter godkännandet för försäljning (se avsnitt 4.8). Störst risk för patienterna att utveckla dessa reaktioner tycks vara i ett tidigt skede av behandlingen. I de flesta fallen har reaktionerna inträffat under de första behandlingsveckorna. Behandling med rivaroxaban bör avbrytas om allvarliga hudutslag uppträder (t.ex. kraftiga utslag som sprider sig, med eller utan blåsbildning), eller vid något annat tecken på överkänslighet i samband med mukosala lesioner.

Information om hjälpämnen

Rivaroxaban Accord innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd ska inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

CYP3A4 och P-gp-hämmare

Samtidig administrering av rivaroxaban och ketokonazol (400 mg en gång dagligen) eller ritonavir (600 mg två gånger dagligen) ledde till en 2,6-faldig/2,5-faldig genomsnittlig ökning av AUC för rivaroxaban och en 1,7-faldig/1,6-faldig genomsnittlig ökning av C_{max} för rivaroxaban med signifikanta öknings effekter, vilket kan leda till en ökad risk för blödning. Användning av rivaroxaban rekommenderas därför inte hos patienter som erhåller samtidig systemisk behandling med azol-antimykotika såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol och posakonazol eller HIV-proteashämmare. Dessa aktiva substanser är kraftiga hämmare av såväl CYP3A4 som P-gp (se avsnitt 4.4).

Aktiva substanser som kraftigt hämmar endast en av elimineringsvägarna för rivaroxaban, antingen CYP3A4 eller P-gp, förväntas kunna öka plasmakoncentrationen av rivaroxaban i mindre utsträckning. Exempelvis gav klaritromycin (500 mg två gånger dagligen), ansedd som en kraftig hämmare av CYP3A4 och måttlig hämmare av P-gp, en 1,5-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,4-faldig ökning av C_{max} . Interaktionen med klaritromycin är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

Erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen), som måttligt hämmar CYP3A4 och P-gp, ledde till en 1,3-faldig ökning av genomsnittligt AUC och C_{max} för rivaroxaban. Interaktionen med erytromycin är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant.

Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen) till en 1,8-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6-faldig ökning av C_{max} jämfört med patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin till en 2,0-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6-faldig ökning av C_{max} jämfört med patienter med normal njurfunktion. Effekten av erytromycin är additiv till nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Flukonazol (400 mg en gång dagligen), som anses vara en måttlig hämmare av CYP3A4, gav en 1,4-faldig ökning av genomsnittligt AUC och en 1,3-faldig ökning av C_{max} för rivaroxaban. Interaktionen med flukonazol är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

Baserat på de begränsade kliniska data som finns tillgängliga för dronedaron bör samtidig administrering med rivaroxaban undvikas.

Antikoagulantia

Efter kombinerad administrering av enoxaparin (40 mg enkeldos) och rivaroxaban (10 mg enkeldos) observerades en tilläggseffekt på anti-faktor Xa-aktiviteten utan några ytterligare effekter på koagulationstester (PT, aPTT). Enoxaparin påverkade inte farmakokinetiken för rivaroxaban. På grund av den ökade blödningsrisken ska försiktighet iaktas om patienter samtidigt behandlas med andra antikoagulantia (se avsnitt 4.3 och 4.4).

NSAID/trombocytaggregationshämmare

Ingen kliniskt relevant förlängning av blödningstiden iakttogs efter samtidig administrering av rivaroxaban (15 mg) och 500 mg naproxen. Trots detta kan det finnas personer med ett mera uttalat farmakodynamiskt svar.

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner iaktogs när rivaroxaban administrerades samtidigt med 500 mg acetylsalicylsyra. Klopido­gre­l (300 mg bolusdos följt av 75 mg underhållsdos) visade inte någon farmakokinetisk interaktion med rivaroxaban (15 mg) men en relevant ökning av blödningstiden observerades hos en subpopulation av patienterna, utan att samtidigt påverka trombocytaggregationen, eller nivåerna av P-selektin- eller GPIIb-/IIIa-receptorer. Försiktighet ska iaktas hos patienter som samtidigt behandlas med NSAID (inklusive acetylsalicylsyra) och trombocyttaggregationshämmare eftersom dessa läkemedel vanligtvis ökar blödningsrisken (se avsnitt 4.4).

SSRI/SNRI

Liksom med andra antikoagulantia kan en ökad blödningsrisk föreligga vid samtidig användning av SSRI och SNRI på grund av deras rapporterade effekt på trombocyter. Vid samtidig användning i det kliniska programmet för rivaroxaban observerades numeriskt högre incidenser av större allvarlig samt icke-allvarlig kliniskt relevant blödning i alla behandlingsgrupper.

Warfarin

Vid byte av mediciner­ing av patienter från vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0 – 3,0) till rivaroxaban (20 mg) eller från rivaroxaban (20 mg) till warfarin (INR 2,0 – 3,0) ökade protrombintiden/INR (Neoplastin) mer än additivt (INR-värden upp till 12 kan ses hos enskilda individer), medan effekten på aPTT, hämning av faktor Xa-aktivitet och endogen trombinpotential var additiva.

Om det är önskvärt att bestämma de farmakodynamiska effekterna av rivaroxaban under pågående byte av mediciner­ing kan anti-faktor Xa-aktivitet, PiCT och Heptest användas eftersom dessa tester inte påverkas av warfarin. På den fjärde dagen efter den sista warfarindosen visade alla tester (inklusive PT, aPTT, hämning av faktor Xa-aktivitet och ETP) enbart effekten av rivaroxaban.

Om det är önskvärt att bestämma de farmakodynamiska effekterna av warfarin under pågående byte av mediciner­ing kan bestämning av INR göras vid dalnivå (C_{trough}) av rivaroxaban (24 timmar efter föregående intag av rivaroxaban), eftersom detta test vid denna tidpunkt påverkas minimalt av rivaroxaban.

Ingen farmakokinetisk interaktion mellan warfarin och rivaroxaban har observerats.

CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering av rivaroxaban och den kraftiga CYP3A4-induceraren rifampicin ledde till en genomsnittlig minskning av AUC på cirka 50% för rivaroxaban och parallellt en minskning av den farmakodynamiska effekten. Samtidig användning av rivaroxaban och andra kraftiga CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesört (*Hypericum perforatum*)) kan också leda till reducerade plasmakoncentrationer av rivaroxaban. Därför ska samtidig administrering av kraftiga CYP3A4-inducerare undvikas om inte patienten kontrolleras noggrant för tecken och symtom på trombos.

Andra samtidigt pågående behandlingar

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner iaktogs när rivaroxaban administrerades samtidigt med midazolam (substrat av CYP3A4), digoxin (substrat av P-gp), atorvastatin (substrat av CYP3A4 och P-gp) eller omeprazol (protonpumpshämmare). Rivaroxaban vare sig hämmar eller inducerar några viktiga CYP-isoformer såsom CYP3A4.

Laboratorieparametrar

Koagulationsparametrar (t.ex. PT, aPTT, HepTest) påverkas som förväntat av rivaroxabans verkningsmekanism (se avsnitt 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerhet och effekt av rivaroxaban hos gravida kvinnor har inte fastställts. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). På grund av den potentiella reproduktionstoxiciteten, risken för blödning och evidens för att rivaroxaban passerar placenta, är rivaroxaban kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Kvinnor i fertil ålder ska undvika att bli gravida under pågående behandling med rivaroxaban.

Amning

Säkerhet och effekt av rivaroxaban hos ammande kvinnor har inte fastställts. Uppgifter från djur indikerar att rivaroxaban utsöndras i modersmjölk, rivaroxaban är därför kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Beslut måste fattas om att antingen avsluta amningen eller sätta ut/avstå från behandling.

Fertilitet

Inga specifika studier med rivaroxaban har genomförts på människa för att utvärdera effekter på fertilitet. I en studie på manlig och kvinnlig fertilitet hos råttor sågs inga effekter (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Rivaroxaban har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar såsom synkope (frekvens: mindre vanlig) och yrsel (frekvens: vanlig) har rapporterats (se avsnitt 4.8). Patienter som upplever dessa biverkningar ska inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för rivaroxaban har utvärderats i tretton pivotala fas III-studier (se tabell 1).

Totalt 69 608 vuxna patienter i nitton fas III-studier och 488 pediatrika patienter i två fas II-studier och två fas III-studier exponerades för rivaroxaban.

Tabell 1: Antal patienter, total dygnsdos och maximal behandlingstid i vuxna och pediatrika fas III-studier

Indikation	Antal patienter*	Total dygnsdos	Maximal behandlingstid
Förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6 097	10 mg	39 dagar
Förebyggande av VTE hos medicinskt sjuka patienter	3 997	10 mg	39 dagar

Behandling av djup ventrombos (DVT), lungemboli (LE) och förebyggande av återkommande händelser	6 790	Dag 1 - 21: 30 mg Dag 22 och framåt: 20 mg Efter minst 6 månader: 10 mg eller 20 mg	21 månader
Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda och barn under 18 år efter initiering av standard-antikoagulationsbehandling	329	Kroppsviktsjusterad dos för att uppnå en exponering likartad den som observeras hos vuxna behandlade för DVT med 20 mg rivaroxaban en gång dagligen	12 månader
Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer	7 750	20 mg	41 månader
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter efter akut koronarsyndrom (AKS)	10 225	5 mg respektive 10 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller acetylsalicylsyra och klopido­grel eller tiklopidin	31 månader
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter med kranskärslssjukdom /perifer kärlsjukdom	18 244	5 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller enbart 10 mg	47 månader
	3 256**	5 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra	42 månader

*Patienter som fått minst en dos rivaroxaban.

**Från VOYAGER PAD-studien

De vanligast rapporterade biverkningar hos patienter som fick rivaroxaban var blödning (tabell 2) (se också avsnitt 4.4 och "Beskrivning av utvalda biverkningar" nedan). De vanligast rapporterade blödningarna var näsblödning (4,5 %) och blödning i mag-tarmkanalen (3,8 %).

Tabell 2: Blödning* och anemi hos patienter exponerade för rivaroxaban i de avslutade vuxna och pediatrika fas III-studierna

Indikation	Blödning av alla slag	Anemi
Förebyggande av venös tromboemboli (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6,8 % av patienter	5,9 % av patienter
Förebyggande av venös tromboemboli hos medicinskt sjuka patienter	12,6 % av patienter	2,1 % av patienter
Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser	23 % av patienter	1,6 % av patienter
Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda och barn under 18 år efter initiering av standard-antikoagulationsbehandling	39,5 % av patienter	4,6 % av patienter
Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer	28 per 100 patientår	2,5 per 100 patientår
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter efter AKS	22 per 100 patientår	1,4 per 100 patientår
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter med kranskärslssjukdom /perifer kärlsjukdom	6,7 per 100 patientår	0,15 per 100 patientår**
	8,38 per 100 patientår [#]	0,74 per 100 patientår**** #

* Alla blödningshändelser samlas in, rapporteras och bedöms i alla rivaroxabanstudier.

** I COMPASS-studien är anemiincidensen låg på grund av att en selektiv metod att samla in biverkningar användes.

*** En selektiv metod att samla in biverkningar användes

Från VOYAGER PAD-studien

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Frekvenserna av biverkningar rapporterade med rivaroxaban hos vuxna och pediatrika patienter sammanfattas i Tabell 3 nedan enligt klassificering av organsystem (i MedDRA) och frekvens.

Frekvenser definieras som:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 3: Alla biverkningar som rapporterats hos vuxna i samband med behandling i fas III-studier eller efter godkännandet för försäljning* samt i två fas II-studier och två fas III-studier hos barn

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				
Anemi (inkl. respektive laboratorieparameter)	Trombocytos (inkl. förhöjt trombocytvärde) ^A , trombocytopeni			
Immunsystemet				
	Allergisk reaktion, allergisk dermatit, angioödem och allergiskt ödem		Anafylaktiska reaktioner inkl. anafylaktisk chock	
Centrala och perifera nervsystemet				
Yrsel, huvudvärk	Cerebral och intrakraniell blödning, synkope			
Ögon				
Blödning från ögat (inkl. konjunktival-blödning)				
Hjärtat				
	Takykardi			
Blodkär				
Hypotoni, hematom				
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				
Epistaxis, hemoptys			Eosinofil pneumoni	
Magtarmkanalen				
Gingivalblödning, blödning i magtarmkanalen (inkl. rektalblödning), gastrointestinal- och buksmärta, dyspepsi, illamående, konstipation ^A , diarré, kräkning ^A	Muntorrhet			
Lever och gallvägar				
Förhöjning av transaminaser	Nedsatt leverfunktion, förhöjt bilirubin, förhöjt alkaliskt fosfatas i blod ^A , förhöjt GGT ^A	Gulsot, förhöjning av konjugerat bilirubin (med eller utan samtidig ALAT-förhöjning), gallstas, hepatit (inkl. hepatocellulär skada)		

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Hud och subkutan vävnad				
Klåda (inkl. sällsynta fall av generaliserad klåda), hudutslag, ekkymos, kutan och subkutan blödning	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, DRESS- syndrom	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				
Smärta i extremitet ^A	Hemartros	Muskelblödning		Kompartmentsyndrom sekundärt till blödning
Njurar och urinvägar				
Urogenitala blödningar (inkl. hematuri och menorragi ^B), försämrad njurfunktion (inkl. förhöjning av blodkreatinin, förhöjning av blodurea)				Njursvikt/akut njursvikt sekundärt till blödning tillräcklig för att orsaka hypoperfusion, antikoagulantirelaterad nefropati
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				
Feber ^A , perifert ödem, minskad allmän kraft och energi (inkl. trötthet, asteni)	Sjukdomskänsla (inkl. malaise)	Lokalt ödem ^A		
Undersökningar				
	Förhöjt LDH ^A , förhöjt lipas ^A , förhöjt amylas ^A			
Skador och förgiftnings- och behandlingskomplikationer				
Blödning efter ingrepp (inkl. postoperativ anemi och sårblödning), kontusion, sårsekret ^A		Vaskulärt pseudoaneurysm ^C		

A: observerad vid förebyggande av VTE hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik

B: observerad vid behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser som mycket vanlig hos kvinnor <55 år

C: observerad som mindre vanlig vid förebyggande av aterotrombotiska händelser efter akut koronarsyndrom (efter perkutan koronar intervention)

* En i förväg specificerad selektiv metod att samla in biverkningar användes i valda fas III-studier. Incidensen av biverkningar ökade inte och inga nya biverkningar identifierades vid analys av dessa studier.

Beskrivning av utvalda biverkningar

På grund av den farmakologiska verkningsmekanismen kan användningen av rivaroxaban medföra en ökad risk för ockult eller oövert blödning från vilken vävnad eller vilket organ som helst, vilket kan resultera i posthemorragisk anemi. Tecken, symtom och svårighetsgrad (inkluderande dödlig utgång) varierar beroende på både lokalisering och graden eller omfattningen av blödningen och/eller anemin (se avsnitt 4.9 "Åtgärder vid blödning"). I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (d.v.s. epistaxis, gingival-, gastrointestinal- och urogenitalblödningar, inklusive onormal vaginal blödning

eller kraftigare menstruationsblödning) och anemi mer frekvent under långtidsbehandling med rivaroxaban jämfört med VKA-behandling. I tillägg till adekvat klinisk uppföljning kan sålunda laborietestning av hemoglobin/hematokrit vara av värde för att upptäcka ockult blödning och kvantifiera den kliniska relevansen av overt blödning, om detta bedöms vara lämpligt. Risken för blödningar kan vara förhöjd hos vissa patientgrupper, t.ex. patienter med okontrollerad, allvarlig arteriell hypertoni och/eller med samtidig behandling som påverkar hemostasen (se avsnitt 4.4 ”Blödningsrisk”). Menstruationsblödningar kan intensifieras och/eller förlängas. Hemorragiska komplikationer kan yttra sig som svaghet, blekhet, yrsel, huvudvärk eller oförklarlig svullnad, dyspné och oförklarlig chock. I vissa fall, som konsekvens av anemi, har symtom på kardiell ischemi som bröstsmärta eller angina pectoris förekommit. Kända sekundärkomplikationer till svår blödning, som kompartmentsyndrom och njursvikt på grund av hypoperfusion, eller antikoagulantirelaterad nefropati har rapporterats för rivaroxaban. Risken för en blödning ska därför övervägas vid utvärdering av tillståndet för alla antikoagulerade patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Sällsynta fall av överdosering upp till 1 960 mg har rapporterats. Vid överdosering ska patienten observeras noggrant med avseende på blödningskomplikationer eller andra biverkningar (se avsnittet ”Åtgärder vid blödning”). På grund av begränsad absorption förväntas en maximal effekt utan ytterligare ökning av den genomsnittliga exponeringen i plasma uppnås vid supratherapeutiska doser om 50 mg rivaroxaban eller mer.

Ett specifikt medel för reversering (andexanet alfa) som reverserar den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban finns tillgängligt (hänvisar till produktresumé för andexanet alfa).

Administrering av aktivt kol för att minska absorption kan övervägas vid fall av överdosering av rivaroxaban.

Åtgärder vid blödning

Om blödning inträffar hos en patient som får rivaroxaban bör nästa dos senareläggas eller behandlingen sättas ut efter behov. Rivaroxaban har en halveringstid på ca. 5-13 timmar (se avsnitt 5.2). Åtgärderna ska anpassas efter blödningens svårighetsgrad och lokalisering. Lämplig symptomatisk behandling kan ges efter behov, såsom mekanisk kompression (t.ex. för svår epistaxis), kirurgisk hemostas med procedurer för blödningskontroll, vätskeersättning och hemodynamiskt stöd, blodprodukter (packade röda blodkroppar eller färskfrusen plasma, beroende på den associerade anemin eller koagulopati) eller trombocyter.

Om blödning inte kan kontrolleras med ovanstående åtgärder kan antingen tillförsel av ett specifikt medel för reversering av faktor Xa-hämmare (andexanet alfa), som motverkar den farmakologiska effekten av rivaroxaban, eller ett specifikt prokoagulant medel, såsom protrombinkomplexkoncentrat (PCC), aktiverat protrombinkomplexkoncentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa), övervägas. Det finns dock för närvarande mycket begränsad erfarenhet av användning av dessa läkemedel hos personer som erhåller rivaroxaban. Rekommendationen är också baserad på begränsade icke-kliniska data. På grundval av det kliniska förloppet får avgöras om upprepade doser av faktor VIIa bör ges. Beroende på lokal tillgänglighet, bör konsultation av koagulationsexpert övervägas vid större blödningar (se avsnitt 5.1).

Protaminsulfat och K-vitamin förväntas inte påverka antikoagulationsaktiviteten hos rivaroxaban. Det finns begränsad erfarenhet av tranexamsyra och erfarenhet saknas av aminokapronsyra och aprotinin hos personer som erhåller rivaroxaban. Det finns varken någon vetenskaplig grund för fördelar eller någon erfarenhet av användning av systemisk hemostatika desmopressin hos personer som erhåller rivaroxaban. På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas rivaroxaban inte vara dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia, direkta faktor Xa-hämmare, ATC-kod: B01AF01

Verkningsmekanism

Rivaroxaban är en ytterst selektiv direkt faktor Xa-hämmare med oral biotillgänglighet. Hämning av faktor Xa avbryter den inre och yttre vägen för blodkoagulationskaskaden, vilket hämmar både bildning av trombin och bildandet av trombi. Rivaroxaban hämmar inte trombin (aktiverad faktor II) och ingen effekt på trombocyterna har påvisats.

Farmakodynamiska effekter

Dosberoende hämning av faktor Xa-aktivitet har iakttagits hos människa. Protrombintiden (PT) påverkas av rivaroxaban på ett dosberoende sätt och har nära samband med plasmakoncentrationer (r-värde lika med 0,98) om Neoplastin används för analysen. Andra reagens ger andra resultat. PT-avläsningen ska göras i sekunder eftersom INR endast är kalibrerat och validerat för kumariner och inte kan användas för någon annan antikoagulant. Bland patienter som fått rivaroxaban för behandling av DVT och LE och förebyggande av återkommande händelser varierade 5/95-percentilerna för PT (Neoplastin) 2 - 4 timmar efter tablettintag (dvs. vid tidpunkten för maximal effekt) för rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen från 17 till 32 sekunder och för rivaroxaban 20 mg en gång dagligen från 15 till 30 sekunder. Vid dalnivå (8 – 16 timmar efter tablettintag) varierade 5/95-percentilerna för 15 mg två gånger dagligen från 14 till 24 sekunder och för 20 mg en gång dagligen (18 – 30 timmar efter tablettintag) från 13 till 20 sekunder. Bland patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som fått rivaroxaban för att förebygga stroke och systemisk embolism varierade 5/95-percentilerna för PT (Neoplastin) 1 - 4 timmar efter tablettintag (dvs. vid tidpunkten för maximal effekt) hos patienter som behandlats med 20 mg en gång dagligen från 14 till 40 sekunder och hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som behandlats med 15 mg en gång dagligen från 10 till 50 sekunder. Vid dalnivå (16 – 36 timmar efter tablettintag) varierade 5/95-percentilerna hos patienter som behandlats med 20 mg en gång dagligen från 12 till 26 sekunder och hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som behandlats med 15 mg en gång dagligen från 12 till 26 sekunder.

I en kliniska farmakologistudie av farmakodynamiken för rivaroxaban på friska, vuxna försökspersoner (n=22), utvärderades effekten av en dos (50 IU/kg) av två olika typer av PCC, en PCC med tre faktorer (faktor II, IX och X) och en PCC med fyra faktorer (faktor II, VII, IX och X). PCC med tre faktorer minskade medelvärdet av Neoplastin PT-värdet med cirka 1,0 sekund inom 30 minuter, jämfört med en minskning på cirka 3,5 sekunder hos PCC med fyra faktorer. I jämförelse hade PCC med tre faktorer totalt en kraftigare och snabbare effekt på förändringarna i den endogena trombingenereringen än PCC med fyra faktorer (se avsnitt 4.9).

Den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT) och HepTest förlängs också dosberoende. De rekommenderas dock inte för bedömning av den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban.

I klinisk praxis finns det inget behov av att monitorera koagulationsparametrar under behandling med rivaroxaban. Mätning kan dock ske med för rivaroxaban kalibrerade kvantitativa anti-faktor-Xa-tester om detta är kliniskt indicerat (se avsnitt 5.2).

Klinisk effekt och säkerhet

Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande DVT och LE

Det kliniska programmet för rivaroxaban utformades för att påvisa rivaroxabans effekt vid initial och fortsatt behandling av akut DVT och LE och förebyggande av återkommande händelser.

Över 12 800 patienter studerades i fyra randomiserade kontrollerade fas III-studier (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension och Einstein Choice). Dessutom gjordes en på förhand specificerad poolad analys av Einstein DVT- och Einstein PE-studierna. Den sammanlagda kombinerade behandlingstiden i alla studierna var upp till 21 månader.

I Einstein DVT studerades 3 449 patienter med akut DVT vid behandling av DVT och förebyggande av återkommande DVT och LE (patienter med symtomatisk LE exkluderades från studien). Behandlingens längd var 3, 6 eller 12 månader och avgjordes av prövaren. Under de första tre veckornas behandling av akut DVT gavs 15 mg rivaroxaban två gånger dagligen. Detta följdes av 20 mg rivaroxaban en gång dagligen.

I Einstein PE studerades 4 832 patienter med akut LE vid behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE. Behandlingens längd var 3, 6 eller 12 månader och avgjordes av prövaren. Under de första tre veckornas behandling av akut LE gavs 15 mg rivaroxaban två gånger dagligen. Detta följdes av 20 mg rivaroxaban en gång dagligen.

I både Einstein DVT- och Einstein PE-studien, bestod jämförelsebehandlingen av enoxaparin givet i minst 5 dagar i kombination med behandling med vitamin K-antagonist tills PT/INR nådde terapeutiskt intervall ($\geq 2,0$). Behandlingen fortsattes med vitamin K-antagonist som dosjusterades för att bibehålla PT/INR-värdet inom det terapeutiska intervallet 2,0-3,0.

I Einstein Extension studerades 1 197 patienter med DVT eller LE för förebyggande av återkommande DVT och LE. Behandlingstidens längd var ytterligare 6 eller 12 månader hos patienter som hade genomgått 6 till 12 månaders behandling för venös tromboembolism och avgjordes av prövaren. Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfördes med placebo.

Einstein DVT, PE och Extension använde sig av samma på förhand definierade primära och sekundära effektmått. Det primära effektmåttet var symtomatisk återkommande VTE, vilket definierades som kombinationen av återkommande DVT, dödlig eller icke-dödlig LE. Det sekundära effektmåttet definierades som kombinationen av återkommande DVT, icke-dödlig DVT och död av alla orsaker.

I Einstein Choice studerades 3 396 patienter med bekräftad symtomatisk DVT och/eller LE som avslutat 6-12 månaders antikoagulationsbehandling för förebyggande av dödlig LE eller icke-dödlig symtomatisk återkommande DVT eller LE. Patienter med en indikation för fortsatt antikoagulationsbehandling i terapeutisk dos uteslöts ur studien. Behandlingstiden var upp till 12 månader beroende på det individuella randomiseringsdatumet (median: 351 dagar). Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen och rivaroxaban 10 mg en gång dagligen jämfördes med 100 mg acetylsalicylsyra en gång dagligen.

Det primära effektmåttet var symtomatisk återkommande VTE, vilket definierades som kombinationen av återkommande DVT, dödlig eller icke-dödlig LE.

Einstein DVT-studien (se tabell 4) visade att rivaroxaban var likvärdig (non-inferior) med enoxaparin/VKA avseende det primära effektmåttet ($p < 0,0001$ (test för non-inferiority); riskkvot: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (test för superiority)). Den på förhand specificerade sammantagna kliniska nyttan (primärt effektmått plus större blödning) rapporterades med en riskkvot på 0,67 (95% konfidensintervall: 0,47 - 0,95), nominellt p-värde $p = 0,027$) till förmån för rivaroxaban. INR-värdena var inom terapeutiskt intervall i genomsnitt 60,3% av tiden för studiens genomsnittliga behandlingstid på 189 dagar, och 55,4 %, 60,1 % och 62,8 % av tiden i grupperna med en planerad behandlingstid på 3, 6 respektive 12 månader. I gruppen som fick enoxaparin/VKA sågs inget tydligt samband mellan genomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid inom terapeutiskt intervall på 2,0 - 3,0) på centernivå i jämnstora tertiler och incidensen av återkommande VTE (p -värde $= 0,932$ för interaktion). I den högsta tertilen baserat på center var riskkvoten för rivaroxaban jämfört med warfarin 0,69 (95 % konfidensintervall: 0,35 - 1,35).

Incidensen för det primära säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) såväl som det sekundära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) var likartad i bägge behandlingsgrupperna.

Tabell 4: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein DVT

Studiepopulation	3 449 patienter med symtomatisk akut djup ventrombos	
Behandlingsdos och -längd	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 eller 12 månader N=1 731	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 eller 12 månader N=1 718
Symtomatisk återkommande VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symtomatisk återkommande LE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symtomatisk återkommande DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symtomatisk LE och DVT	1 (0,1 %)	0
Dödlig LE/död där LE inte kan uteslutas	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Allvarlig blödning	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) Rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen i tre veckor följt av 20 mg en gång dagligen

b) Enoxaparin i minst 5 dagar överlappat med och följt av VKA

* $p < 0,0001$ (non-inferiority visavi en på förhand definierad riskkvot på 2,0); riskkvot: 0,680 (0,443 - 1,042), $p=0,076$ (superiority)

Einstein PE-studien (se tabell 5) visade att rivaroxaban var likvärdig (non-inferior) med enoxaparin/VKA avseende det primära effektmåttet ($p=0,0026$ (test för non-inferiority); riskkvot: 1,123 (0,749 - 1,684)). Den på förhand specificerade sammantagna kliniska nyttan (primärt effektmått plus större blödning) rapporterades med en riskkvot på 0,849 ((95 % konfidensintervall: 0,633 – 1,139), nominellt p-värde $p=0,275$). INR-värdena var inom terapeutiskt intervall i genomsnitt 63 % av tiden för studiens genomsnittliga behandlingstid på 215 dagar, och 57%, 62% och 65% av tiden i grupperna med en planerad behandlingstid på 3, 6 respektive 12 månader. I gruppen som fick enoxaparin/VKA sågs inget tydligt samband mellan genomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid inom terapeutiskt intervall på 2,0 - 3,0) på centernivå i jämnstora tertiler och incidensen av återkommande VTE (p -värde $=0,082$ för interaktion). I den högsta tertilen baserat på center var riskkvoten för rivaroxaban jämfört med warfarin 0,642 (95 % konfidensintervall: 0,277 - 1,484).

Incidensen för det primära säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) var något lägre i rivaroxabangruppen (10,3 % (249/2412)) än i enoxaparin/VKA-gruppen (11,4 % (274/2405)). Incidensen av det sekundära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) var lägre i rivaroxabangruppen (1,1 % (26/2412)) än i enoxaparin/VKA-gruppen (2,2 % (52/2405)) med en riskkvot på 0,493 (95 % konfidensintervall: 0,308 – 0,789).

Tabell 5: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein PE

Studiepopulation	4 832 patienter med symtomatisk akut lungemboli	
Behandlingsdos och -längd	Rivaroxaban^{a)} 3, 6 eller 12 månader N=2 419	Enoxaparin/VKA^{b)} 3, 6 eller 12 månader N=2 413
Symtomatisk återkommande VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symtomatisk återkommande LE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symtomatisk återkommande DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symtomatisk LE och DVT	0	2 (<0,1 %)
Dödlig LE/död där LE inte kan uteslutas	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Allvarlig blödning	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen i tre veckor följt av 20 mg en gång dagligen

b) Enoxaparin i minst 5 dagar, överlappat med och följt av VKA

* $p < 0,0026$ (non-inferiority visavi en på förhand definierad riskkvot på 2,0); riskkvot: 1,123 (0,749 - 1,684)

En på förhand specificerad poolad analys av utfallet av Einstein DVT- och Einstein PE-studierna gjordes (se tabell 6).

Tabell 6: Effekt- och säkerhetsresultat från poolad analys av fas III Einstein DVT och Einstein PE

Studiepopulation	8 281 patienter med symtomatisk akut djup ventrombos eller lungemboli	
Behandlingsdos och -längd	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 eller 12 månader N=4 150	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 eller 12 månader N=4 131
Symtomatisk återkommande VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symtomatisk återkommande LE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symtomatisk återkommande DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symtomatisk LE och DVT	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
Dödlig LE/död där LE inte kan uteslutas	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Allvarlig blödning	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

a) Rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen i tre veckor följt av 20 mg en gång dagligen

b) Enoxaparin i minst 5 dagar, överlappat med och följt av VKA

* $p < 0,0001$ (non-inferiority visavi en på förhand definierad riskkvot på 1,75); riskkvot: 0,886 (0,661 - 1,186)

Den på förhand specificerade sammantagna kliniska nyttan (primärt effektmått plus allvarlig blödning) för den poolade analysen rapporterades med en riskkvot på 0,771 ((95% konfidensintervall: 0,614 – 0,967), nominellt p-värde $p = 0,0244$).

I Einstein Extension-studien (se tabell 7) var rivaroxaban överlägsen placebo avseende primära och sekundära effektmått. För det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) sågs en icke-signifikant numeriskt högre incidens för patienter som behandlades med rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med placebo. För det sekundära säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) sågs högre incidens för patienter som behandlades med rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med placebo.

Tabell 7: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein Extension

Studiepopulation	1 197 patienter, fortsatt behandling och förebyggande av återkommande venös tromboembolism	
Behandlingsdos och -längd	Rivaroxaban^{a)} 6 eller 12 månader N=602	Placebo 6 eller 12 månader N=594
Symtomatisk återkommen VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symtomatisk återkommande LE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symtomatisk återkommande DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Dödlig LE/död där LE inte kan uteslutas	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Allvarlig blödning	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Kliniskt relevant icke-allvarlig blödning	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen

* $p < 0,0001$ (superiority), riskkvot: 0,185 (0,087 - 0,393)

I Einstein Choice-studien (se tabell 8) var både rivaroxaban 20 mg och 10 mg överlägsna 100 mg acetylsalicylsyra avseende det primära effektmåttet. Det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) var likartad för patienter behandlade med rivaroxaban 20 mg och 10 mg en gång dagligen jämfört med 100 mg acetylsalicylsyra.

Tabell 8: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein Choice

Studiepopulation	3 396 patienter, fortsatt behandling av återkommande venös tromboembolism		
Behandlingsdos	Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen N=1 107	Rivaroxaban 10 mg en gång dagligen N=1 127	Acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=1 131
Behandlingstid, median [interkvartilintervall]	349 [189-362] dagar	353 [190-362] dagar	350 [186-362] dagar
Symtomatisk återkommande VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symtomatisk återkommande LE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symtomatisk återkommande DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Dödlig LE/Död där LE inte kan uteslutas	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symtomatisk återkommande VTE, hjärtinfarkt, stroke eller icke-CNS systemisk embolism	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Allvarlig blödning	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Kliniskt relevant icke-allvarlig blödning	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symtomatisk återkommande VTE eller allvarlig blödning (slutlig klinisk nytta)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* p<0,001(superiority) rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,34 (0,20-0,59)

** p<0,001 (superiority) rivaroxaban 10 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,26 (0,14-0,47)

⁺ Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominellt)

⁺⁺ Rivaroxaban 10 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominellt)

Utöver fas III- programmet EINSTEIN har en prospektiv, icke-interventions, öppen kohortstudie (XALIA) genomförts med central adjudicering av händelser såsom återkommande VTE, allvarliga blödningar och död. 5 142 patienter med akut DVT inkluderades i studien för att undersöka den långsiktiga säkerheten för rivaroxaban jämfört med standard-antikoagulationsbehandling i klinisk praxis. Andelen allvarliga blödningar, återkommande VTE samt alla dödsorsaker för rivaroxaban var 0,7 %, 1,4 % respektive 0,5 %. Det fanns skillnader i patienters baslinjedata som inkluderade ålder, cancer och njurfunktion. En fördefinierad så kallad stratifierad propensity score analys användes för att justera för uppmätta skillnader i baslinjedata. Kvarvarande störfaktorer kan dock, trots detta, påverka resultatet. Justerade riskkvoter användes för att jämföra rivaroxaban och standardbehandling avseende allvarliga blödningar, återkommande VTE samt alla dödsorsaker. Riskkvoterna var 0,77 (95 % KI 0,40 - 1,50), 0,91 (95 % KI 0,54 - 1,54) respektive 0,51 (95 % KI 0,24 - 1,07).

Dessa resultat hos patienter som observerades i klinisk praxis överensstämmer med den fastställda säkerhetsprofilen för denna indikation.

I en icke-interventionell studie, som efter godkännandet för försäljning utfördes på över 40 000 patienter utan cancer i anamnesen från fyra länder, ordinerades rivaroxaban för behandling eller förebyggande av DVT och LE. Händelsefrekvenserna per 100 patientår för symtomatiska/kliniskt synbara VTE-händelser/tromboemboliska händelser som ledde till sjukhusinläggning varierade mellan 0,64 (95 % KI 0,40-0,97) i Storbritannien och 2,30 (95 % KI 2,11-2,51) i Tyskland. Blödning som ledde till sjukhusinläggning uppkom med händelsefrekvenser per 100 patientår på 0,31 (95 % KI 0,23-0,42) för intrakraniell blödning, 0,89 (95 % KI 0,67-1,17) för gastrointestinal blödning, 0,44 (95 % KI 0,26-0,74) för urogenital blödning och 0,41 (95 % KI 0,31-0,54) för andra blödningar.

Patienter med trippelpositivt antifosfolipidsyndrom av högrisktyp

I en randomiserad, av prövaren sponsrad, öppen multicenterstudie med blindad bedömning av effektmått jämfördes rivaroxaban med warfarin hos patienter med befintlig eller tidigare trombos, som har fått diagnosen antifosfolipidsyndrom och löper hög risk för tromboemboliska händelser (positiva för alla tre antifosfolipidtester: lupus antikoagulans, antikardiolipin-antikroppar och anti-beta 2-glykoprotein I-antikroppar). Prövningen avbröts i förtid efter registrering av 120 patienter, till följd av ett överskott av händelser bland patienterna i rivaroxaban-armen. Genomsnittlig uppföljning var 569 dagar. 59 patienter randomiserades till rivaroxaban 20 mg (15 mg för patienter med kreatininclearance (CrCl) < 50 ml/min) och 61 till warfarin (INR 2,0–3,0). Tromboemboliska händelser uppträdde hos 12 % av patienterna som randomiserades till rivaroxaban (4 ischemiska stroke och 3 hjärtinfarkter). Inga händelser rapporterades hos patienterna som randomiserades till warfarin. Större blödningar uppträdde hos 4 patienter (7 %) i rivaroxaban-gruppen och 2 patienter (3 %) i warfarin-gruppen.

Pediatrik population

Rivaroxaban Accord upptrappningsförpackning är särskilt utformad för behandling av vuxna patienter och är inte lämplig för användning till pediatrika patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Rivaroxaban absorberas snabbt, varvid maximala koncentrationer (C_{max}) uppnås 2–4 timmar efter tablettintag.

Den orala absorptionen av rivaroxaban är nästan fullständig och den orala biotillgängligheten är hög (80 – 100 %) för en dos på en tablett á 2,5 mg och 10 mg, oavsett om dosen intas på fastande mage eller i samband med föda. Intag tillsammans med föda påverkar inte AUC eller C_{max} för rivaroxaban vid dosen 2,5 mg och 10 mg.

På grund av minskad absorptionsgrad är den orala biotillgängligheten för 20 mg-tabletten 66 % på fastande mage. När rivaroxaban 20 mg tabletter tas tillsammans med föda ökar genomsnittligt AUC med 39% jämfört med tablettintag på fastande mage, vilket indikerar så gott som fullständig absorption och hög oral biotillgänglighet. Rivaroxaban 15 mg och 20 mg ska tas tillsammans med föda (se avsnitt 4.2).

Rivaroxabans farmakokinetik är på fastande mage i det närmaste linjär upp till 15 mg en gång dagligen. Vid intag tillsammans med föda uppvisar rivaroxaban 10 mg, 15 mg och 20 mg dosproportionalitet. Vid högre doser av rivaroxaban ses en upplösningsbegränsad absorption med minskad biotillgänglighet och minskad absorptionshastighet vid ökad dos. Variabiliteten i farmakokinetiken för rivaroxaban är måttlig med en interindividuell variabilitet (CV%) som sträcker sig från 30 % till 40 %.

Absorptionen av rivaroxaban är beroende av platsen för dess frisättning i mag-tarmkanalen. En minskning på 29 % och 56 % av AUC och C_{max} jämfört med tablett rapporterades när rivaroxabangranulat frisattes i den proximala tunntarmen. Exponeringen minskar ytterligare när rivaroxaban frisätts i den distala tunntarmen eller colon ascendens. Administrering av rivaroxaban distalt om magsäcken bör således undvikas eftersom det kan leda till nedsatt absorption och tillhörande rivaroxabanexponering.

Biotillgängligheten (AUC och $C_{\max}$) var jämförbar för 20 mg rivaroxaban administrerat oralt som en krossad tablett blandad med äppelmos, eller upplöst i vatten, och administrering via en magsond följt av en flytande måltid, jämfört med en hel tablett. Med tanke på den förutsägbara dosproportionerliga farmakokinetiska profilen för rivaroxaban kan resultaten för biotillgänglighet från den här studien troligtvis appliceras på lägre doser av rivaroxaban.

Distribution

Plasmaproteinbindningen hos människa är hög, cirka 92% till 95% med huvudsaklig bindning till serumalbumin. Distributionsvolymen är måttlig, varvid V_{ss} är cirka 50 liter.

Metabolism och eliminering

Av tillförd dos rivaroxaban undergår ca två tredjedelar metabolisk nedbrytning, varav hälften därefter elimineras renalt och hälften via faeces. Den sista tredjedelen av tillförd dos utsöndras direkt via njurarna som oförändrad aktiv substans i urinen, huvudsakligen genom aktiv renal sekretion. Rivaroxaban metaboliseras via CYP3A4, CYP2J2 och CYP-oberoende mekanismer. Oxidativ nedbrytning av morfolinondelen och hydrolys av amidbindningarna är de huvudsakliga ställena för biotransformation. Baserat på *in vitro*-undersökningar är rivaroxaban ett substrat för transportproteinerna P-gp (P-glycoprotein) och Bcrp (breast cancer resistance protein). Oförändrat rivaroxaban är den viktigaste föreningen i human plasma utan att några viktigare eller aktiva cirkulerande metaboliter förekommer. Med ett systemiskt clearance på omkring 10 l/h kan rivaroxaban klassificeras som en substans med lågt clearance. Efter intravenös administrering av 1 mg är eliminationshalveringstiden ungefär 4,5 timmar. Efter oral administrering begränsas eliminationen av absorptionshastigheten. Rivaroxaban elimineras från plasma med genomsnittliga halveringstider på 5 till 9 timmar hos unga individer, och med terminala halveringstider på 11 till 13 timmar hos äldre.

Särskilda populationer

Kön

Det fanns inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik och farmakodynamik mellan manliga och kvinnliga patienter.

Äldre

Äldre patienter visade högre plasmakoncentrationer än yngre patienter med genomsnittliga AUC-värden omkring 1,5-faldigt högre, huvudsakligen på grund av reducerad total clearance och njurclearance. Ingen dosjustering är nödvändig.

Olika viktkategorier

Extrema kroppsvikter (<50 kg eller >120 kg) hade endast en liten inverkan på plasmakoncentrationer av rivaroxaban (mindre än 25 %). Ingen dosjustering är nödvändig.

Interetniska skillnader

Inga kliniskt relevanta interetniska skillnader bland kaukasiska, afroamerikanska, latinamerikanska, japanska eller kinesiska patienter iaktogs beträffande farmakokinetiken och farmakodynamiken för rivaroxaban.

Nedsatt leverfunktion

Cirrotiska patienter med lätt nedsatt leverfunktion (klassificerade som Child Pugh A) uppvisade endast mindre förändringar i farmakokinetiken för rivaroxaban (1,2-faldig ökning av rivaroxaban AUC i genomsnitt), nästan jämförbara med deras matchade friska kontrollgrupp. Hos cirrotiska patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (klassificerad som Child Pugh B) ökade genomsnittligt AUC för rivaroxaban signifikant 2,3-faldigt i jämförelse med friska frivilliga. Obundet AUC ökade 2,6-faldigt. Dessa patienter hade även en minskad renal elimination av rivaroxaban, i likhet med patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Det finns inga data på patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Hämmningen av faktor Xa-aktivitet ökade med en faktor på 2,6 hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion i jämförelse med friska frivilliga. Förlängning av PT ökade på samma sätt med en faktor på 2,1. Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion var känsligare för rivaroxaban vilket resulterade i ett brantare PK/PD-förhållande mellan koncentration och PT.

Rivaroxaban är kontraindicerat hos patienter med leversjukdom förknippad med koagulopati och en kliniskt relevant blödningsrisk, inkluderande cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 4.3).

Nedsatt njurfunktion

Det fanns en ökning av rivaroxabanexponeringen som motsvaras av minskningen i njurfunktion vid bedömning genom mätningar av kreatininclearance. Hos personer med lätt (kreatininclearance 50 - 80 ml/min), måttligt (kreatininclearance 30 - 49 ml/min) och svårt (kreatininclearance 15 - 29 ml/min) nedsatt njurfunktion var plasmakoncentrationerna för rivaroxaban (AUC) 1,4-, 1,5- respektive 1,6-faldigt förhöjda. Motsvarande ökningsgrad av de farmakodynamiska effekterna var mera uttalade. Hos personer med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion var den totala inhibitionen av faktor Xa-aktiviteten förhöjd med en faktor 1,5, 1,9 respektive 2,0 jämfört med friska frivilliga. Förlängningen av PT ökade på liknande sätt med en faktor 1,3, 2,2 respektive 2,4. Det finns inga tillgängliga data från patienter med kreatininclearance <15 ml/min.

På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas rivaroxaban inte vara dialyserbart. Användning hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte. Rivaroxaban bör användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15 - 29 ml/min (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska data hos patienter

Hos patienter som fick 20 mg rivaroxaban en gång dagligen för behandling av akut DVT var det geometriska medelvärde av koncentrationen (90% prediktionsintervall) 2 - 4 timmar respektive ca. 24 timmar efter dosintag (vilket ungefärligen motsvarar maximala och minimala koncentrationer under doseringsintervallet) 215 (22 - 535) respektive 32 (6 - 239) mikrog/l.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Det farmakokinetiska/farmakodynamiska (PK/PD) förhållandet mellan plasmakoncentrationen för rivaroxaban och flera farmakodynamiska parametrar (hämning av faktor Xa, PT, aPTT, Heptest) har utvärderats efter administrering av varierande doser (5 - 30 mg två gånger dagligen). Förhållandet mellan rivaroxabankoncentrationen och faktor Xa-aktiviteten beskrevs bäst av en $E_{\max}$ -modell. För PT beskrevs data generellt bättre av den linjära intercept-modellen. Beroende på de olika PT-reagens som använts varierade lutningen avsevärt. När Neoplastin PT användes var baslinjen för PT ungefär 13 s och lutningen var omkring 3 till 4 s/(100 mikrog/l). Resultaten från PK/PD-analyserna från fas II och III överensstämde med de data som fastställdes hos friska frivilliga.

Pediatrisk population

Rivaroxaban Accord upptrappningsförpackning är särskilt utformad för behandling av vuxna patienter och är inte lämplig för användning till pediatriska patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet (enstaka dosering) fototoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet och juvenil toxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Effekten som observerats vid allmäntoxicitetsstudier (upprepad dosering) förklaras huvudsakligen av den uttalade farmakodynamiska aktiviteten hos rivaroxaban. Hos råttor har man vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer sett en ökning av plasmanivåerna IgG och IgA.

Hos råttor sågs inte några effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet relaterad till den farmakologiska verkningsmekanismen hos rivaroxaban (t.ex. blödningskomplikationer). Embryo-fetal toxicitet (post-implantal förlust, fördröjd/progressiv benbildning, multipla svagt färgade hepatiska fläckar) och en ökad förekomst av vanliga missbildningar och placentala förändringar har observerats vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer. I pre- och postnatale studier på råttor sågs minskad livsduglighet hos avkomman vid doser som var toxiska för mödrarna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Kroskarmellosnatrium (E468)
Natriumlaurilsulfat (E487)
Hypromellos 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Cellulosa, mikrokristallin (E460)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)
Magnesiumstearat (E572)

Filmdragering

Makrogol 4000 (E1521)
Hypromellos 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Krossning av tabletter

Krossade rivaroxaban-tabletter är stabila i vatten och i äppelmos i upp till 4 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Upptrappningsförpackning för de första fyra veckorna av behandling:
Klart PVC/aluminiumblister i en fickförpackning innehållande 49 filmdragerade tabletter:
42 filmdragerade tabletter Rivaroxaban Accord 15 mg och 7 filmdragerade tabletter Rivaroxaban Accord 20 mg.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Krossning av tabletter

Rivaroxaban-tabletter kan krossas och suspenderas i 50 ml vatten och administreras via en nasogastrisk sond eller en näringssond efter sondens placering i magsäcken bekräftats. Sonden ska därefter spolats med vatten. Eftersom rivaroxabanabsorption beror på den aktiva substansens frisättningsställe, ska administrering av rivaroxaban distalt om magsäcken undvikas, eftersom det kan orsaka reducerad absorption och därmed reducerad exponering av den aktiva substansen. Efter administrering av en krossad 15 mg eller 20 mg rivaroxaban-tablett ska dosen omedelbart följas av sondmatning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1488/039

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 16 november 2020

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER
OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

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

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

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel skall namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) ska innan lansering tillhandahålla ett utbildningspaket riktat till alla läkare som förväntas förskriva/använda Rivaroxaban Accord. Utbildningspaketet är avsett att öka medvetenheten om den potentiella risken för blödning under behandling med Rivaroxaban Accord och tillhandahålla vägledning för hur denna risk kan hanteras. Utbildningspaketet till läkaren bör innehålla:

- Produktresumé
- Förskrivarinformation
- Patientkort

MAH måste komma överens med nationell kompetent myndighet i varje medlemsstat om innehållet och utformningen av förskrivarinformationen, tillsammans med en kommunikationsplan, innan utbildningspaketet distribueras.

Förskrivarinformationen bör innehålla följande nyckelbudskap om säkerhet:

- Uppgifter om vilka patientgrupper som har en högre risk för blödning
- Rekommendationer avseende dosreduktion hos riskgrupper
- Råd avseende byte från eller till behandling med rivaroxaban
- Behovet av att ta 15 mg och 20 mg-tabletterna tillsammans med mat
- Hantering av överdosering
- Användning av koagulationstester och hur dessa tolkas
- Att alla patienter ska ges råd om:
 - Tecken eller symtom på blödning och när man bör söka vård
 - Vikten av följsamhet till behandlingen
 - Behovet av att ta 15 mg och 20 mg-tabletterna tillsammans med mat
 - Nödvändigheten av att alltid bära patientkortet, som finns i varje läkemedelsförpackning, med sig
 - Behovet av att informera vårdpersonal om att de använder Rivaroxaban Accord vid behov av kirurgi eller andra ingrepp

Innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) ska också tillhandahålla ett patientkort i varje läkemedelsförpackning. Texten på kortet återges i bilaga III.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG FÖR 2,5 MG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Rivaroxaban Accord 2,5 mg filmdragerade tabletter
rivaroxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg rivaroxaban.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1488/001-008

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rivaroxaban Accord 2,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER FÖR 2,5 MG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletter
rivaroxaban

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN)

Accord

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ENDOSBLISTERFÖRPACKNING (10 x 1 TABLETTER, 100 x 1 TABLETTER) FÖR 2,5 MG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletter

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER FÖR 2,5 MG (14 TABLETTER KALENDERFÖRPACKNING)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletter
rivaroxaban

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERKARTONG OCH ETIKETT FÖR HDPE-BURKAR FÖR 2,5 MG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivaroxaban Accord 2,5 mg filmdragerade tabletter
rivaroxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg rivaroxaban.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter
500 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Accord Healthcare S.L.U.

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

Barcelona, 08039

Spanien (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1488/009-011 (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rivaroxaban Accord 2,5 mg (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

SN (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

NN (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG FÖR 10 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rivaroxaban Accord 10 mg filmdragerade tabletter
rivaroxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg rivaroxaban.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1488/012-020

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rivaroxaban Accord 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER FÖR 10 MG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletter
rivaroxaban

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN)

Accord

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ENDOSBLISTERFÖRPACKNING (10 x 1 TABLETTER, 100 x 1 TABLETTER) FÖR 10 MG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletter

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN)

Accord

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER FÖR 10 MG (14 TABLETTER KALENDERFÖRPACKNING)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletter

rivaroxaban

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån

Tis

Ons

Tors

Fre

Lör

Sön

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERKARTONG OCH ETIKETT FÖR HDPE-BURKAR FÖR 10 MG

1. LÄKEMEDELST NAMN

Rivaroxaban Accord 10 mg filmdragerade tabletter
rivaroxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg rivaroxaban.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter
500 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanien (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1488/021-023 (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Rivaroxaban Accord 10 mg (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)
SN (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)
NN (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG FÖR 15 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Rivaroxaban Accord 15 mg filmdragerade tabletter
rivaroxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 15 mg rivaroxaban.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

10 filmdragerade tabletter
14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
42 filmdragerade tabletter
48 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter
100 filmdragerade tabletter
10 x1 filmdragerade tabletter
100 x 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1488/024-035

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rivaroxaban Accord 15 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER FÖR 15 MG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletter
rivaroxaban

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN)

Accord

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ENDOSBLISTERFÖRPACKNING (10 x 1 TABLETTER, 100 x 1 TABLETTER) FÖR 15 MG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletter

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN)

Accord

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER FÖR 15 MG (14 TABLETTER KALENDERFÖRPACKNING)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletter
rivaroxaban

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERKARTONG OCH ETIKETT FÖR HDPE-BURKAR FÖR 15 MG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivaroxaban Accord 15 mg filmdragerade tabletter
rivaroxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 15 mg rivaroxaban.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter
500 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Accord Healthcare S.L.U.

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

Barcelona, 08039

Spanien (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1488/036-038 (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rivaroxaban Accord 15 mg (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

SN (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

NN (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG FÖR 20 MG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Rivaroxaban Accord 20 mg filmdragerade tabletter
rivaroxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg rivaroxaban.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1488/040-050

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rivaroxaban Accord 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER FÖR 20 MG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletter
rivaroxaban

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN)

Accord

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

ENDOSBLISTERFÖRPACKNING (10 x 1 TABLETTER, 100 x 1 TABLETTER) FÖR 20 MG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletter

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN)

Accord

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER FÖR 20 MG (14 TABLETTER KALENDERFÖRPACKNING)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletter

rivaroxaban

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån

Tis

Ons

Tors

Fre

Lör

Sön

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERKARTONG OCH ETIKETT FÖR HDPE-BURKAR FÖR 20 MG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivaroxaban Accord 20 mg filmdragerade tabletter
rivaroxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg rivaroxaban.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

30 filmdragerade tabletter
90 filmdragerade tabletter
500 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Accord Healthcare S.L.U.

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

Barcelona, 08039

Spanien (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1488/051-053 (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Rivaroxaban Accord 20 mg (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

SN (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

NN (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**YTTERKARTONG TILL UPPTRAPPNINGSFÖRPACKNING (42 FILMDRAGERADE
TABLETTER 15 MG OCH 7 FILMDRAGERADE TABLETTER 20 MG) (MED BLUE BOX)**

1. LÄKEMEDELST NAMN

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
filmdragerade tabletter
rivaroxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje röd filmdragerad tablett för vecka 1, 2 och 3 innehåller 15 mg rivaroxaban.
Varje mörkröd filmdragerad tablett för vecka 4 innehåller 20 mg rivaroxaban.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktosmonohydrat.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Varje förpackning med 49 filmdragerade tabletter innehåller:
42 filmdragerade tabletter med 15 mg rivaroxaban.
7 filmdragerade tabletter med 20 mg rivaroxaban.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

Upptärpningsförpackning

Denna upptärpningsförpackning är endast avsedd för de första fyra veckornas behandling.

DOSERING

Dag 1 till 21: En 15 mg tablett två gånger dagligen (en 15 mg tablett på morgonen och en på kvällen)
tillsammans med mat.

Från dag 22: En 20 mg tablett en gång dagligen (vid samma tid varje dag) tillsammans med mat.

Dag 1 till 21: 15 mg, 1 tablett två gånger dagligen (en 15 mg tablett på morgonen och en på kvällen)
tillsammans med mat.

Från dag 22: 20 mg, 1 tablett dagligen (vid samma tid varje dag) tillsammans med mat.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELST MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1488/039

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC

SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

FICKFÖRPACKNING TILL UPPTRAPPNINGSFÖRPACKNING (42 FILMDRAGERADE TABLETTER 15 MG OCH 7 FILMDRAGERADE TABLETTER 20 MG) (UTAN BLUE BOX)

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
filmdragerade tabletter
rivaroxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje röd filmdragerad tablett för vecka 1, 2 och 3 innehåller 15 mg rivaroxaban.
Varje mörkröd filmdragerad tablett för vecka 4 innehåller 20 mg rivaroxaban.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Varje förpackning med 49 filmdragerade tabletter innehåller:
42 filmdragerade tabletter med 15 mg rivaroxaban.
7 filmdragerade tabletter med 20 mg rivaroxaban.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

Upptärpningsförpackning

Denna upptärpningsförpackning är endast avsedd för de första fyra veckornas behandling.

Dag 1 till 21: 15 mg, 1 tablett två gånger dagligen (en 15 mg tablett på morgonen och en på kvällen) tillsammans med mat.

Från dag 22: 20 mg, 1 tablett dagligen (vid samma tid varje dag) tillsammans med mat.

DOSERING och DOSERINGSSCHEMA

Dag 1 till 21: En 15 mg tablett två gånger dagligen (en 15 mg tablett på morgonen och en på kvällen).
Från dag 22: En 20 mg tablett dagligen (vid samma tid varje dag).

Initial behandling	Rivaroxaban Accord 15 mg två gånger dagligen	De första tre veckorna
Kontinuerlig behandling	Rivaroxaban Accord 20 mg en gång dagligen	Vecka fyra och framåt
Besök din läkare för att få fortsatt behandling bekräftad.		
Tas tillsammans med mat.		

Rivaroxaban Accord 15 mg
Behandlingsstart

15 mg
Två gånger dagligen
Startdatum
VECKA 1, VECKA 2, VECKA 3
DAG 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

sol som symbol
måne som symbol

Doseringsbyte
Rivaroxaban Accord 20 mg
20 mg
En gång dagligen
Tas vid samma tidpunkt varje dag
Datum för doseringsbyte
VECKA 4
DAG 22 DAG 23 DAG 24 DAG 25 DAG 26 DAG 27 DAG 28

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÅN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

**BLISTER TILL UPPTÄPPNINGSFÖRPACKNING SOM FICKFÖRPACKNING
(42 FILMDRAGERADE TABLETTER 15 MG OCH 7 FILMDRAGERADE TABLETTER
20 MG)**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
rivaroxaban

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

PATIENTKORT

Patientkort

Accord

Rivaroxaban Accord 2,5 mg (kryssruta för ikryssning av förskriven dos)

Rivaroxaban Accord 10 mg (kryssruta för ikryssning av förskriven dos)

Rivaroxaban Accord 15 mg (kryssruta för ikryssning av förskriven dos)

Rivaroxaban Accord 20 mg (kryssruta för ikryssning av förskriven dos)

♦ Bär alltid detta kort med dig

♦ Ta fram kortet varje gång du söker behandling hos läkare eller tandläkare

Jag får antikoagulationsbehandling med Rivaroxaban Accord (rivaroxaban).

Namn:

Adress:

Födelsedatum:

Vikt:

Andra läkemedel / medicinska tillstånd:

I akuta situationer, vänligen kontakta:

Läkarens namn:

Läkarens telefonnummer:

Läkarens stämpel:

Vänligen kontakta också:

Namn:

Telefonnummer:

Relation:

Information för vårdgivare:

♦ INR-test ska inte användas eftersom det inte är ett tillförlitligt mått på den antikoagulatoriska aktiviteten hos Rivaroxaban Accord.

Vad bör jag veta om Rivaroxaban Accord?

♦ Rivaroxaban Accord gör blodet tunnare, vilket förhindrar bildning av farliga blodproppar.

♦ Rivaroxaban Accord måste tas exakt så som din läkare ordinerat. För att få ett optimalt skydd mot blodproppar **ska du aldrig hoppa över en dos.**

♦ Du ska inte sluta ta Rivaroxaban Accord utan att först tala med din läkare, eftersom risken för blodproppar kan öka.

♦ Tala om för din vårdgivare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, innan du påbörjar behandling med Rivaroxaban Accord.

♦ Tala om för din vårdgivare att du tar Rivaroxaban Accord innan kirurgi eller andra ingrepp.

När ska jag be om råd från min läkare?

När man tar blodförtunnande medel som Rivaroxaban Accord är det viktigt att känna till eventuella biverkningar. Blödningar är den vanligaste biverkningen. Påbörja inte behandling med Rivaroxaban Accord om du vet att du har risk för blödningar, utan att först diskutera detta med din läkare. Tala genast om för din läkare om du har fått några tecken eller symtom på blödning enligt nedan:

- ◆ smärta
- ◆ svullnad eller obehag
- ◆ huvudvärk, yrsel eller svaghet
- ◆ ovanligt många blåmärken, näsblödning, blödningar från tandköttet eller från sår som tar lång tid att sluta blöda
- ◆ menstruation eller vaginal blödning som är kraftigare än normalt
- ◆ blod i urinen som kan vara rosa- eller brunfärgad, röd eller svart avföring
- ◆ upphostningar med blod, eller kräkningar med blod eller kaffesumpsliknande kräkningar.

Hur ska jag ta Rivaroxaban Accord?

- ◆ För att få ett optimalt skydd, ska Rivaroxaban Accord
 - 2,5 mg tas med eller utan mat
 - 10 mg tas med eller utan mat
 - 15 mg tas med mat
 - 20 mg tas med mat.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Rivaroxaban Accord 2,5 mg filmdragerade tabletter rivaroxaban

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Rivaroxaban Accord är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Rivaroxaban Accord
3. Hur du tar Rivaroxaban Accord
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rivaroxaban Accord ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rivaroxaban Accord är och vad det används för

Du har fått Rivaroxaban Accord eftersom

- du har fått diagnosen akut koronarsyndrom (en grupp tillstånd som inkluderar hjärtinfarkt och instabil kärlkramp, en allvarlig typ av bröstsmärta) och det har visat sig att du har haft en ökning av vissa blodprover som har betydelse för hjärtat.
Rivaroxaban Accord minskar risken hos vuxna att drabbas av en ny hjärtinfarkt och minskar risken för att dö av sjukdom relaterat till hjärtat eller blodkärlen.
Du ska inte enbart ta Rivaroxaban Accord. Läkaren kommer be dig ta Rivaroxaban Accord tillsammans med antingen:
 - acetylsalicylsyra eller
 - acetylsalicylsyra och klopido­grel eller tiklopidin.

eller

- du har diagnostiserats med hög risk för att få en blodpropp på grund av kranskärlssjukdom eller perifer kärlsjukdom som orsakar symtom.
Rivaroxaban Accord minskar risken hos vuxna att få blodproppar (aterotrombotiska händelser).
Du ska inte enbart ta Rivaroxaban Accord. Läkaren kommer att be dig ta Rivaroxaban Accord tillsammans med acetylsalicylsyra.
Om du får Rivaroxaban Accord efter ett ingrepp för att öppna upp en förträngd eller tilltäppt artär i benet för att återställa blodflödet kan läkaren i vissa fall också skriva ut klopido­grel som du ska ta i tillägg till acetylsalicylsyra under en kortare tid.

Rivaroxaban Accord innehåller den aktiva substansen rivaroxaban och tillhör en grupp läkemedel som kallas antikoagulantia. Den fungerar genom att blockera en blodkoagulationsfaktor (faktor Xa) och minskar därmed blodets benägenhet att levera sig.

2. Vad du behöver veta innan du tar Rivaroxaban Accord

Ta inte Rivaroxaban Accord

- om du är allergisk mot rivaroxaban eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du blöder mycket
- om du har en sjukdom eller tillstånd i något av kroppens organ som ökar risken för allvarlig blödning (t.ex. magsår, skada eller blödning i hjärnan, nyligen genomgången kirurgi i hjärnan eller ögonen)
- om du tar läkemedel för att hindra blodet att levra sig (t.ex. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), förutom vid byte av blodproppshämmande behandling eller om du har en ven- eller artärkateter som spolas med heparin för att hålla katetern öppen
- om du har ett akut koronarsyndrom och har haft blödning eller blodpropp i hjärnan (stroke)
- om du har kranskärslsjukdom eller perifer kärlsjukdom och tidigare haft en hjärnblödning (stroke) eller en blockering av en av de små artärerna som försörjer hjärnans djupa vävnader med blod (lakunär stroke) eller om du har haft en blodpropp i hjärnan (ischemisk, icke lakunär stroke) under den senaste månaden
- om du har en leversjukdom som leder till ökad blödningsrisk
- om du är gravid eller ammar

Ta inte Rivaroxaban Accord och tala om för läkaren om något av detta gäller dig.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Rivaroxaban Accord.

Rivaroxaban Accord ska inte användas i kombination med vissa andra läkemedel som minskar bildning av blodproppar såsom prasugrel eller ticagrelor annat än acetylsalicylsyra och klopido­grel/tiklopidin.

Var särskilt försiktig med Rivaroxaban Accord

- om du har ökad blödningsrisk som kan vara fallet om du har:
 - svår njursjukdom eftersom njurfunktionen kan påverka den mängd läkemedel som har effekt i kroppen
 - om du tar andra läkemedel för att förhindra blodproppar (t.ex. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), vid byte av blodproppshämmande behandling eller om du har en ven- eller artärkateter som spolas med heparin för att hålla katetern öppen (se avsnitt ”Andra läkemedel och Rivaroxaban Accord”)
 - blödningsrubbningsar
 - mycket högt blodtryck som inte kontrolleras med läkemedelsbehandling
 - mag- eller tarmsjukdom som kan leda till blödning, t.ex. inflammation i mage eller tarm, eller inflammation i matstrupe t.ex. på grund av refluxsjukdom (tillstånd då magsyra kommer upp i matstrupen) eller tumörer lokaliserade i magsäcken, tarmarna, könsorganen eller urinvägarna
 - problem med blodkärlen i ögonbotten (retinopati)
 - en lungsjukdom där luftrören vidgas och fylls av var (bronkiektasi), eller tidigare blödning från lungorna
 - om du är över 75 år
 - om du väger mindre än 60 kg
 - om du har kranskärslsjukdom med svår symptomatisk hjärtsvikt
- om du har en hjärtklaffsprotos
- om du vet att du har en sjukdom som kallas antifosfolipidsyndrom (en störning i immunsystemet som ökar risken för att få blodproppar). Informera i sådana fall din läkare, som kommer att besluta om behandlingen kan behöva ändras.

Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren innan du tar Rivaroxaban Accord. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med detta läkemedel och om du behöver övervakas noggrannare.

Om du behöver genomgå en operation

- är det mycket viktigt att ta Rivaroxaban Accord före och efter operationen vid exakt de tidpunkter som läkaren säger.
- om din operation medför en kateter eller injektion i ryggraden (t.ex. för epidural- eller spinalanestesi eller smärtlindring):
 - är det mycket viktigt att ta Rivaroxaban Accord före och efter injektionen eller borttagandet av katetern exakt vid de tider som läkaren talat om för dig
 - tala omedelbart om för läkaren om du får domningar eller känner svaghet i benen eller får problem med tarmen eller blåsan efter avslutad bedövning eftersom det är nödvändigt med snabb vård.

Barn och ungdomar

Rivaroxaban Accord rekommenderas inte till barn eller ungdomar under 18 års ålder. Det finns inte tillräcklig information om användning hos barn och ungdomar.

Andra läkemedel och Rivaroxaban Accord

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

- **Om du tar:**
 - vissa läkemedel för svampinfektioner (t.ex. flukonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol) såvida de inte endast appliceras på huden
 - ketokonazoltabletter (används för Cushings syndrom – när kroppen producerar för mycket kortisol)
 - vissa läkemedel för bakteriella infektioner (t.ex. klaritromycin, erytromycin)
 - vissa antiviralläkemedel för HIV/AIDS (t.ex. ritonavir)
 - andra läkemedel som minskar blodkoagulationen (t.ex. enoxaparin, klopido­grel eller vitamin K-antagonister som warfarin och acenokumarol, prasugrel och tikagrelor (se avsnittet ”Varningar och försiktighet”))
 - antiinflammatoriska och smärtlindrande läkemedel (t.ex. naproxen eller acetylsalicylsyra)
 - dronedaron, ett läkemedel för att behandla onormala hjärtslag
 - vissa läkemedel mot depression (selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)).

Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren innan du tar Rivaroxaban Accord, eftersom effekten av Rivaroxaban Accord kan öka. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med detta läkemedel och om du behöver övervakas noggrannare.

Om din läkare anser att du löper ökad risk att utveckla mag- eller tarmsår, kan du få förebyggande behandling mot detta.

- **Om du tar:**
 - vissa läkemedel för behandling av epilepsi (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)
 - johannesört (*Hypericum perforatum*), ett traditionellt växtbaserat läkemedel som används mot lätt nedstämdhet och lindrig oro
 - rifampicin, ett antibiotikum.

Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren innan du tar Rivaroxaban Accord, eftersom effekten av Rivaroxaban Accord kan minska. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med Rivaroxaban Accord och om du behöver övervakas noggrannare.

Graviditet och amning

Ta inte Rivaroxaban Accord om du är gravid eller ammar. Om det finns en möjlighet att du kan bli gravid ska du använda tillförlitligt preventivmedel under tiden du tar Rivaroxaban Accord. Om du blir gravid under tiden du tar detta läkemedel ska du omedelbart tala om det för läkaren som bestämmer hur du ska behandlas.

Körförmåga och användning av maskiner

Rivaroxaban Accord kan ge upphov till yrsel (vanlig biverkan) och svimning (mindre vanlig biverkan) (se avsnitt 4, "Eventuella biverkningar"). Du ska inte köra bil, cykla eller använda verktyg eller maskiner om du har dessa symtom.

Rivaroxaban Accord innehåller laktos och natrium

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Rivaroxaban Accord

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

Rekommenderad dos är en 2,5 mg tablett två gånger dagligen. Ta Rivaroxaban Accord vid ungefär samma tidpunkt varje dag (t.ex. en tablett på morgonen och en på kvällen). Du kan ta detta läkemedel med eller utan mat.

Om du har svårt att svälja tabletten hel, prata med läkaren om andra sätt att ta Rivaroxaban Accord. Tabletten kan krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis innan du tar den. Vid behov kan läkaren också ge dig den krossade Rivaroxaban Accord-tabletten via en magsond.

Du ska inte enbart ta Rivaroxaban Accord.

Läkaren kommer också att be dig att ta acetylsalicylsyra.

Om du får Rivaroxaban Accord efter ett akut koronarsyndrom kan läkaren be dig att även ta tiklopidin.

Om du får Rivaroxaban Accord efter ett ingrepp för att öppna upp en förträngd eller tilltäppt artär i benet för att återställa blodflödet kan läkaren i vissa fall också skriva ut klopido-rel som du ska ta i tillägg till acetylsalicylsyra under en kortare tid.

Läkaren talar om hur mycket av dessa du ska ta (vanligtvis mellan 75 och 100 mg acetylsalicylsyra dagligen eller en daglig dos om 75 till 100 mg acetylsalicylsyra plus en daglig dos av antingen 75 mg klopido-rel eller en vanlig daglig dos av tiklopidin).

När ska du börja ta Rivaroxaban Accord

Behandlingen med Rivaroxaban Accord efter ett akut koronarsyndrom ska påbörjas så snart som möjligt efter att det akuta koronarsyndromet stabiliserats, tidigast 24 timmar efter inläggning på sjukhuset och vid den tidpunkt då parenteral (via injektion) antikoagulationsbehandling normalt skulle avslutas.

Läkaren kommer att tala om för dig när du ska påbörja behandlingen med Rivaroxaban Accord om du har diagnostiserats med kranskärslsjukdom eller perifer kärlsjukdom.

Din läkare kommer att avgöra hur länge du ska fortsätta behandlingen.

Om du har tagit för stor mängd av Rivaroxaban Accord

Kontakta din läkare omedelbart om du har tagit för många Rivaroxaban Accord-tabletter. Risken för blödning ökar om du tar för mycket Rivaroxaban Accord.

Om du har glömt att ta Rivaroxaban Accord

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om du har glömt en dos, ta nästa dos vid vanlig tid.

Om du slutar att ta Rivaroxaban Accord

Ta Rivaroxaban Accord regelbundet så länge läkaren ordinerar det.

Sluta inte ta Rivaroxaban Accord utan att först tala med läkaren. Om du slutar ta läkemedlet kan det öka risken för ytterligare en hjärtinfarkt eller stroke eller en ökad risk att dö av en sjukdom som har samband med hjärtat eller blodkärlen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Liksom andra liknande läkemedel som minskar bildningen av blodproppar, kan Rivaroxaban Accord orsaka blödning som ibland kan vara livshotande. Kraftig blödning kan leda till ett plötsligt blodtrycksfall (chock). I vissa fall är blödningen kanske inte uppenbar.

Tala omedelbart om för din läkare om du upplever någon av följande biverkningar:

- **Tecken på blödning**
 - Blödning i hjärnan eller inuti huvudet (symtom kan vara huvudvärk, ensidig svaghet, kräkningar, krampanfall, minskad medvetenhetsnivå och nackstyvhet). En allvarlig medicinsk nödsituation. Sök genast läkare!
 - långvarig eller kraftig blödning
 - ovanlig svaghet, trötthet, blekhet, yrsel, huvudvärk, oförklarlig svullnad, andfåddhet, bröstsmärta eller kärlkramp.Läkaren kan bestämma att du ska övervakas noggrannare eller ändra behandlingen.
- **Tecken på allvarliga hudreaktioner**
 - kraftiga hudutslag som sprider sig, blåsor eller såriga slemhinnor, t.ex. i munnen eller ögonen (Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys).
 - en biverkning som orsakar utslag, feber, inflammation i inre organ, onormala blodvärden och systemisk sjukdom (DRESS-syndrom).Frekvensen för dessa biverkningar är mycket sällsynt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare).
- **Tecken på allvarliga allergiska reaktioner**
 - svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller svalg, svårigheter att svälja, utslag, andningssvårigheter, plötsligt blodtrycksfall.Frekvensen av allvarliga allergiska reaktioner är mycket sällsynt (anafylaktiska reaktioner, inkl. anafylaktisk chock kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare) och mindre vanliga (angioödem och allergiskt ödem kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).

Fullständig lista över eventuella biverkningar

Vanliga (förekommer hos 1 till 10 av 100 användare)

- minskning av antalet röda blodkroppar, vilket kan göra huden blek och orsaka svaghet eller andfåddhet
- blödning i mage eller tarm, blödning i urinvägar eller könsorgan (inklusive blod i urinen och riklig menstruationsblödning), näsblödning, blödning från tandköttet
- blödning i ögat (inklusive blödning från ögonvitorna)
- blödning i vävnad eller hålrum i din kropp (blodutgjutning, blåmärke)
- blodig hosta
- blödning i huden eller under huden
- blödning efter en operation
- sipprande av blod eller vätska från ett kirurgiskt sår

- svullnad i armar eller ben
- smärta i armar eller ben
- försämrad njurfunktion (kan ses i prover som tas av läkaren)
- feber
- ont i magen, magbesvär, illamående eller kräkning, förstoppning, diarré
- lågt blodtryck (symtom kan vara att du känner dig yr eller svimmar när du reser dig upp)
- minskad allmän kraft och energi (svaghet, trötthet), huvudvärk, yrsel
- utslag, klåda i huden
- blodtester kan visa en ökning av vissa leverenzzymer.

Mindre vanliga (förekommer hos 1 till 10 av 1000 användare)

- blödning i hjärnan eller inuti huvudet (se ovan, tecken på blödning)
- blödning i en led vilket kan ge smärta och svullnad
- trombocytopeni (lågt antal blodplättar, vilka är celler som hjälper blodet att levra sig)
- allergiska reaktioner, inklusive allergiska hudreaktioner
- försämrad leverfunktion (kan ses i prover som tas av läkaren)
- blodtester kan visa en ökning av bilirubin, vissa bukspottkörtel- eller leverenzzymer eller av antalet blodplättar
- svimning
- sjukdomskänsla
- snabbare puls
- muntorrhet
- nässelfeber

Sällsynta (förekommer hos 1 till 10 av 10 000 användare)

- blödning i en muskel
- gallstas (minskat gallflöde), hepatit inkl. hepatocellulär skada (inflammerad lever inkl. leverskada)
- gulfärgning av huden och ögonen (gulsot)
- lokal svullnad
- blodutgjutning (hematom) i lumsken; en komplikation av en åtgärd i hjärtat, där en kateter sätts in för att behandla trånga kransartärer i hjärtat (pseudoaneurysm).

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- ackumulering av eosinofila granulocyter, en typ av vita blodkroppar som orsakar inflammation i lungorna (eosinofil lunginflammation)

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- njursvikt efter en allvarlig blödning.
- blödning i njuren, ibland med förekomst av blod i urinen, vilket leder till att njurarna inte fungerar som de ska (antikoagulantirelaterad nefropati)
- ökat tryck i muskler i ben eller armar efter en blödning, vilket kan leda till smärta, svullnad, ändrad sinnesförmåelse, domning eller förlamning (kompartmentsyndrom efter en blödning)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Rivaroxaban Accord ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på både kartongen efter Utg.dat och på varje blister eller burk efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

Krossade tabletter

Krossade tabletter är hållbara i vatten eller äppelmos i upp till 4 timmar

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rivaroxaban. Varje tablett innehåller 2,5 mg rivaroxaban.
- Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Kroskarmellosnatrium (E468)
Natriumlaurylsulfat (E487)
Hypromellos 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Cellulosa, mikrokristallin (E460)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)
Magnesiumstearat (E572)

Filmdragering

Makrogol 4000 (E1521)
Hypromellos 2910(nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Titandioxid (E171)
Gul järnoxid (E172)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Rivaroxaban Accord 2,5 mg filmdragerade tabletter är ljusgula, runda, bikonvexa, cirka 6,00 mm i diameter, präglade med "IL4" på ena sidan och släta på andra sidan.

Rivaroxaban Accord filmdragerade tabletter är förpackade i klart PVC/aluminiumblister som finns i:

- kartonger med 28, 56, 98, 100, 168 eller 196 tabletter, eller
- kartonger med 10 x 1 eller 100 x 1 tabletter (perforerade endosblister).

Rivaroxaban Accord filmdragerade tabletter finns även i HDPE-bukar med 30, 90 eller 500 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola

PLA 3000, Malta

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till användaren

Rivaroxaban Accord 10 mg filmdragerade tabletter

rivaroxaban

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Rivaroxaban Accord är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Rivaroxaban Accord
3. Hur du tar Rivaroxaban Accord
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rivaroxaban Accord ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rivaroxaban Accord är och vad det används för

Rivaroxaban Accord innehåller den aktiva substansen rivaroxaban och används hos vuxna för att

- förhindra blodproppar i venerna efter genomgången höft- eller knäledsoperation. Läkaren har ordinerat detta läkemedel till dig eftersom du löper ökad risk för att få blodproppar efter en operation.
- behandla blodproppar i venerna i benen (djup ventrombos) och i blodkärlen i lungorna (lungemboli), och förhindra att blodproppar återkommer i blodkärlen i benen och/eller lungorna.

Rivaroxaban Accord tillhör en grupp läkemedel som kallas antikoagulantia. Den fungerar genom att blockera en blodkoagulationsfaktor (faktor Xa) och minskar därmed blodets benägenhet att levra sig.

2. Vad du behöver veta innan du tar Rivaroxaban Accord

Ta inte Rivaroxaban Accord

- om du är allergisk mot rivaroxaban eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du blöder mycket
- om du har en sjukdom eller tillstånd i något av kroppens organ som ökar risken för allvarlig blödning (t.ex. magsår, skada eller blödning i hjärnan, nyligen genomgången kirurgi i hjärnan eller ögonen)
- om du tar läkemedel för att hindra blodet att levra sig (t.ex. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), förutom vid byte av blodproppshämmande behandling eller om du har en ven- eller artärkateter som spolats med heparin för att hålla katetern öppen
- om du har en leversjukdom som leder till ökad blödningsrisk
- om du är gravid eller ammar

Ta inte Rivaroxaban Accord och tala om för läkaren om något av detta gäller dig.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Rivaroxaban Accord.

Var särskilt försiktig med Rivaroxaban Accord

- om du har ökad blödningsrisk som kan vara fallet om du har:
 - måttlig eller svår njursjukdom eftersom njurfunktionen kan påverka den mängd läkemedel som har effekt i kroppen
 - om du tar andra läkemedel för att hindra blodet att levra sig (t.ex. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), vid byte av blodproppshämmande behandling eller om du har en ven- eller artärkateter som spolats med heparin för att hålla katetern öppen (se ”Andra läkemedel och Rivaroxaban Accord”)
 - blödningsrubbningsar
 - mycket högt blodtryck som inte kontrolleras med läkemedelsbehandling
 - mag- eller tarmsjukdom som kan leda till blödning, t.ex. inflammation i mage eller tarm, eller inflammation i matstrupe t.ex. på grund av refluxsjukdom (tillstånd då magsyra kommer upp i matstrupen) eller tumörer lokaliserade i magsäcken, tarmarna, könsorganen eller urinvägarna
 - problem med blodkärlen i ögonbotten (retinopati)
 - en lungsjukdom där luftrören vidgas och fylls av var (bronkiektasi), eller tidigare blödning från lungorna
- om du har en hjärtklaffsprotos
- om din läkare konstaterar att ditt blodtryck är instabilt eller om annan behandling eller kirurgiskt ingrepp för att ta bort blodproppen från dina lungor planeras
- om du vet att du har en sjukdom som kallas antifosfolipidsyndrom (en störning i immunsystemet som ökar risken för att få blodproppar). Informera i sådana fall din läkare, som kommer att besluta om behandlingen kan behöva ändras.

Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren innan du tar Rivaroxaban Accord. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med detta läkemedel och om du behöver övervakas noggrannare.

Om du behöver genomgå en operation

- är det mycket viktigt att ta Rivaroxaban Accord före och efter operationen vid exakt de tidpunkter som läkaren har talat om för dig.
- om din operation medför en kateter eller injektion i ryggraden (t.ex. för epidural- eller spinalanestesi eller smärtlindring):
 - det är mycket viktigt att ta Rivaroxaban Accord exakt vid de tider som läkaren talat om för dig.
 - tala omedelbart om för läkaren om du får domningar eller känner svaghet i benen eller får problem med tarmen eller blåsan efter avslutad bedövning eftersom det är nödvändigt med snabb vård.

Barn och ungdomar

Rivaroxaban Accord rekommenderas inte till barn eller ungdomar under 18 års ålder. Det finns inte tillräcklig information om användning hos barn och ungdomar.

Andra läkemedel och Rivaroxaban Accord

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Om du tar

- vissa läkemedel för svampinfektioner (t.ex. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) såvida de inte endast appliceras på huden
- ketokonazoltabletter (används för Cushings syndrom – när kroppen producerar för mycket kortisol)
- vissa läkemedel för bakteriella infektioner (t.ex. klaritromycin, erytromycin)
- vissa antivirussykemedel för HIV/AIDS (t.ex. ritonavir)
- andra läkemedel som minskar blodkoagulationen (t.ex. enoxaparin, klopidoarel eller vitamin K-antagonister som warfarin och acenokumarol)
- antiinflammatoriska och smärtlindrande läkemedel (t.ex. naproxen eller acetylsalicylsyra)
- dronedaron, en medicin för att behandla onormala hjärtslag
- vissa läkemedel mot depression (selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)).

Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren innan du tar Rivaroxaban Accord eftersom effekten av Rivaroxaban Accord kan öka. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med detta läkemedel och om du behöver övervakas noggrannare.

Om din läkare anser att du löper ökad risk att utveckla mag- eller tarmsår, kan du få förebyggande behandling mot detta.

Om du tar

- vissa läkemedel för behandling av epilepsi (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)
- johannesört (*Hypericum perforatum*), ett traditionellt växtbaserat läkemedel som används mot lätt nedstämdhet och lindrig oro
- rifampicin, ett antibiotikum.

Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren innan du tar Rivaroxaban Accord eftersom effekten av Rivaroxaban Accord kan minska. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med Rivaroxaban Accord och om du behöver övervakas noggrannare.

Graviditet och amning

Ta inte Rivaroxaban Accord om du är gravid eller ammar. Om det finns en möjlighet att du kan bli gravid ska du använda tillförlitligt preventivmedel under tiden du tar Rivaroxaban Accord. Om du blir gravid under tiden du tar detta läkemedel ska du omedelbart tala om det för läkaren som bestämmer hur du ska behandlas.

Körförmåga och användning av maskiner:

Rivaroxaban Accord kan ge yrsel (vanlig biverkan) och svimning (mindre vanlig biverkan) (se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”). Du ska inte köra bil, cykla eller använda verktyg eller maskiner om du har dessa symtom.

Rivaroxaban Accord innehåller laktos och natrium

Om din läkare har talat om för dig att du inte tål vissa sockerarter ska du kontakta läkaren innan du tar denna medicin.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Rivaroxaban Accord

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

- För att förhindra blodproppar i venerna efter genomgången höft- eller knäledsoperation
Rekommenderad dos är en tablett Rivaroxaban Accord 10 mg en gång dagligen.

- För att behandla blodproppar i venerna i benen och blodproppar i blodkärlen i lungorna, och förhindra att blodproppar återkommer
Efter minst 6 månaders blodproppsbehandling är rekommenderad dos antingen en 10 mg tablett en gång dagligen eller en 20 mg tablett en gång dagligen. Din läkare har ordinerat Rivaroxaban Accord 10 mg en gång dagligen åt dig.

Svälj helst tablett med vatten.

Rivaroxaban Accord kan tas med eller utan mat.

Om du har svårt att svälja tablett hel, prata med läkaren om andra sätt att ta Rivaroxaban Accord.

Tabletten kan krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis innan du tar den.

Vid behov kan läkaren också ge dig den krossade Rivaroxaban Accord-tabletten via en magsond.

När du tar Rivaroxaban Accord

Ta tablett varje dag tills läkaren talar om för dig att du ska sluta.

Försök ta tablett vid samma tidpunkt varje dag så blir det lättare att komma ihåg.

Din läkare kommer att avgöra hur länge du ska fortsätta behandlingen.

För att förhindra blodproppar i venerna efter genomgången höft- eller knäledsoperation ska du ta den första tablett 6-10 timmar efter operationen.

Om du har genomgått en större höftoperation tar du vanligtvis tabletterna i 5 veckor.

Om du har genomgått en större knäoperation tar du vanligtvis tabletterna i 2 veckor.

Om du har tagit för stor mängd av Rivaroxaban Accord

Kontakta din läkare omedelbart om du har tagit för många Rivaroxaban Accord-tabletter. Risken för blödning ökar om du tar för mycket Rivaroxaban Accord.

Om du har glömt att ta Rivaroxaban Accord

Om du har glömt en dos, ta den så snart du kommer ihåg det. Ta nästa tablett följande dag och fortsätt sedan att ta en tablett en gång dagligen som vanligt.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du slutar att ta Rivaroxaban Accord

Sluta inte att ta Rivaroxaban Accord utan att först tala med din läkare, eftersom Rivaroxaban Accord förhindrar att ett allvarligt tillstånd utvecklas.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Liksom andra liknande läkemedel som minskar bildningen av blodproppar, kan Rivaroxaban Accord orsaka blödningar som ibland kan vara livshotande. Kraftig blödning kan leda till ett plötsligt blodtrycksfall (*chock*). I vissa fall är blödningen kanske inte uppenbar.

Tala omedelbart om för din läkare om du upplever någon av följande biverkningar:

- **Tecken på blödning**

- Blödning i hjärnan eller inuti huvudet (symtom kan vara huvudvärk, ensidig svaghet, kräkningar, krampanfall, minskad medvetenhetsnivå och nackstyvhet). En allvarlig medicinsk nödsituation. Sök genast läkare!
- långvarig eller kraftig blödning
- ovanlig svaghet, trötthet, blekhet, yrsel, huvudvärk, oförklarlig svullnad, andfåddhet, bröstsmärta eller kärlkramp

Läkaren kan bestämma att du ska övervakas noggrannare eller ändra behandlingen.

- **Tecken på allvarliga hudreaktioner**

- kraftiga hudutslag som sprider sig, blåsor eller såriga slemhinnor, t.ex. i munnen eller ögonen (Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys).
- en biverkning som orsakar utslag, feber, inflammation i inre organ, onormala blodvärden och systemisk sjukdom (DRESS-syndrom).

Frekvensen för dessa biverkningar är mycket sällsynt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare).

- **Tecken på allvarliga allergiska reaktioner**

- svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller svalg, svårigheter att svälja, utslag, andningssvårigheter, plötsligt blodtrycksfall.

Frekvensen av allvarliga allergiska reaktioner är mycket sällsynt (anafylaktiska reaktioner, inkl. anafylaktisk chock kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare) och mindre vanliga (angioödem och allergiskt ödem kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).

Fullständig lista över eventuella biverkningar

Vanliga (förekommer hos 1 till 10 av 100 användare):

- minskning av antalet röda blodkroppar, vilket kan göra huden blek och orsaka svaghet eller andfåddhet
- blödning i mage eller tarm, blödning i urinvägar eller könsorgan (inklusive blod i urinen och riklig menstruationsblödning), näsblödning, blödning från tandköttet
- blödning i ögat (inklusive blödning från ögonvitorna)
- blödning i vävnad eller hålrum i din kropp (blodutgjutning, blåmärke)
- blodig hosta
- blödning i huden eller under huden
- blödning efter en operation
- sipprande av blod eller vätska från ett kirurgiskt sår
- svullnad i armar eller ben
- smärta i armar eller ben
- försämrad njurfunktion (kan ses i prover som tas av läkaren)
- feber
- ont i magen, magbesvär, illamående eller kräkning, förstoppning, diarré
- lågt blodtryck (symtom kan vara att du känner dig yr eller svimmar när du reser dig upp)
- minskad allmän kraft och energi (svaghet, trötthet), huvudvärk, yrsel
- utslag, klåda i huden
- blodtester kan visa en ökning av vissa leverenzymmer

Mindre vanliga (förekommer hos 1 till 10 av 1000 användare):

- blödning i hjärnan eller inuti huvudet (se ovan, tecken på blödning)
- blödning i en led vilket kan ge smärta och svullnad
- trombocytopeni (lågt antal blodplättar, vilka är celler som hjälper blodet att levera sig)
- allergiska reaktioner, inklusive allergiska hudreaktioner
- försämrad leverfunktion (kan ses i prover som tas av läkaren)
- blodtester kan visa en ökning av bilirubin, vissa bukspottkörtel- eller leverenzymmer eller av antalet blodplättar

- svimning
- sjukdomskänsla
- snabbare puls
- muntorrhet
- nässelfeber

Sällsynta (förekommer hos 1 till 10 av 10 000 användare):

- blödning i en muskel
- gallstas (minskat gallflöde), hepatit inkl. hepatocellulär skada (inflammation i lever)
- gulfärgning av huden och ögonen (gulsot)
- lokal svullnad
- blodutgjutning (hematom) i lumsken som en komplikation efter ett ingrepp i hjärtat, där en kateter sätts in för att behandla trånga kransartärer i hjärtat (pseudoaneurysm)

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare):

- ackumulering av eosinofila granulocyter, en typ av vita blodkroppar som orsakar inflammation i lungorna (eosinofil lunginflammation).

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- njursvikt efter en allvarlig blödning
- blödning i njuren, ibland med förekomst av blod i urinen, vilket leder till att njurarna inte fungerar som de ska (antikoagulantirelaterad nefropati)
- ökat tryck i muskler i ben eller armar efter en blödning, vilket kan leda till smärta, svullnad, ändrad sinnesförmåga, domning eller förlamning (kompartmentsyndrom efter en blödning)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Rivaroxaban Accord ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg.dat och på varje blister eller burk efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

Krossade tabletter

Krossade tabletter är hållbara i vatten eller äppelmos i upp till 4 timmar

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rivaroxaban. Varje tablett innehåller 10 mg rivaroxaban.
- Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Kroskarmellosnatrium (E468)
Natriumlaurilsulfat (E487)
Hypromellos 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Cellulosa, mikrokristallin (E460)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)
Magnesiumstearat (E572)

Filmdragering

Makrogol 4000 (E1521)
Hypromellos 2910(nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Rivaroxaban Accord 10 mg filmdragerade tabletterna är ljusrosa till rosa runda, bikonvexa, cirka 6,00 mm i diameter, präglade med "IL1" på ena sidan och släta på andra sidan.

Rivaroxaban Accord filmdragerade tabletter är förpackade i klart PVC/aluminiumblister som finns i:

- kartonger med 5, 10, 14, 28, 30, 98 eller 100 tabletter, eller
- kartonger med 10 x 1 eller 100 x 1 tabletter (perforerade endosblister).

Rivaroxaban Accord filmdragerade tabletter finns även i HDPE-bukar med 30, 90 eller 500 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till användaren

Rivaroxaban Accord 15 mg filmdragerade tabletter

Rivaroxaban Accord 20 mg filmdragerade tabletter

rivaroxaban

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Rivaroxaban Accord är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Rivaroxaban Accord
3. Hur du tar Rivaroxaban Accord
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rivaroxaban Accord ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rivaroxaban Accord är och vad det används för

Rivaroxaban Accord innehåller den aktiva substansen rivaroxaban och används till vuxna för att:

- förhindra blodproppar i hjärnan (stroke) och andra blodkärl i kroppen om du har en form av oregelbunden hjärtrytm som kallas icke-valvulärt förmaksflimmer.
- behandla blodproppar i venerna i benen (djup ventrombos) och i blodkärlen i lungorna (lungemboli), och förhindra att blodproppar återkommer i blodkärlen i benen och/eller lungorna.

Rivaroxaban Accord används till barn och ungdomar under 18 år och med en kroppsvikt på 30 kg eller mer för att:

- behandla blodproppar och förebygga återkommande blodproppar i venerna eller blodkärlen i lungorna, efter minst 5 dagars initial behandling med läkemedel mot blodproppar som injiceras.

Rivaroxaban Accord tillhör en grupp läkemedel som kallas *antikoagulantia*. Den fungerar genom att blockera en blodkoagulationsfaktor (faktor Xa) och minskar därmed blodets benägenhet att levra sig.

2. Vad du behöver veta innan du tar Rivaroxaban Accord

Ta inte Rivaroxaban Accord

- om du är allergisk mot rivaroxaban eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du blöder mycket
- om du har en sjukdom eller tillstånd i något av kroppens organ som ökar risken för allvarlig blödning (t.ex. magsår, skada eller blödning i hjärnan, nyligen genomgången kirurgi i hjärnan eller ögonen)
- om du tar läkemedel för att hindra blodet att levra sig (t.ex. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), förutom vid byte av blodproppshämmande behandling eller om du har en ven- eller artärkateter som spolas med heparin för att hålla katetern öppen
- om du har en leversjukdom som leder till ökad blödningsrisk
- om du är gravid eller ammar

Ta inte Rivaroxaban Accord och tala om för läkaren om något av detta gäller dig.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Rivaroxaban Accord.

Var särskilt försiktig med Rivaroxaban Accord

- om du har ökad blödningsrisk som kan vara fallet om du har:
 - svår njursjukdom för vuxna, och måttlig till svår njursjukdom för barn och ungdomar eftersom njurfunktionen kan påverka den mängd läkemedel som har effekt i kroppen
 - om du tar andra läkemedel för att förhindra blodproppar (t.ex. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), vid byte av blodproppshämmande behandling eller om du har en ven- eller artärkateter som spolas med heparin för att hålla katetern öppen (se avsnitt ”Andra läkemedel och Rivaroxaban Accord”)
 - blödningsrubbingar
 - mycket högt blodtryck som inte kontrolleras med läkemedelsbehandling
 - mag- eller tarmsjukdom som kan leda till blödning, t.ex. inflammation i mage eller tarm, eller inflammation i matstrupe t.ex. på grund av refluxsjukdom (tillstånd då magsyra kommer upp i matstrupen) eller tumörer lokaliserade i magsäcken, tarmarna, könsorganen eller urinvägarna
 - problem med blodkärlen i ögonbotten (retinopati)
 - en lungsjukdom där luftrören vidgas och fylls av var (bronkiektasi), eller tidigare blödning från lungorna
- om du har en hjärtklaffsprotes
- om din läkare konstaterar att ditt blodtryck är instabilt eller om annan behandling eller kirurgiskt ingrepp för att ta bort blodproppen från dina lungor planeras
- om du vet att du har en sjukdom som kallas antifosfolipidsyndrom (en störning i immunsystemet som ökar risken för att få blodproppar). Informera i sådana fall din läkare, som kommer att besluta om behandlingen kan behöva ändras.

Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren innan du tar Rivaroxaban Accord. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med detta läkemedel och om du behöver övervakas noggrannare.

Om du behöver genomgå en operation

- är det mycket viktigt att ta Rivaroxaban Accord före och efter operationen vid exakt de tidpunkter som läkaren säger.
- om din operation medför en kateter eller injektion i ryggraden (t.ex. för epidural- eller spinalanestesi eller smärtlindring):
 - är det mycket viktigt att ta Rivaroxaban Accord före och efter injektionen eller borttagandet av katetern exakt vid de tider som läkaren talat om för dig.
 - tala omedelbart om för läkaren om du får domningar eller känner svaghet i benen eller får problem med tarmen eller blåsan efter avslutad bedövning eftersom det är nödvändigt med snabb vård.

Barn och ungdomar

Rivaroxaban Accord **rekommenderas inte till barn med en kroppsvikt under 30 kg.**

Det finns inte tillräcklig information om användning av Rivaroxaban Accord hos barn och ungdomar för indikationerna för vuxna.

Andra läkemedel och Rivaroxaban Accord

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

- **Om du tar**
 - vissa läkemedel för svampinfektioner (t.ex. flukonazol, itraconazol, vorikonazol, posakonazol) såvida de inte endast appliceras på huden
 - ketokonazoltabletter (används för Cushings syndrom – när kroppen producerar för mycket kortisol)
 - vissa läkemedel för bakteriella infektioner (t.ex. klaritromycin, erytromycin)
 - vissa antiviralläkemedel för HIV/AIDS (t.ex. ritonavir)
 - andra läkemedel som minskar blodkoagulationen (t.ex. enoxaparin, klopido­grel eller vitamin K-antagonister som warfarin och acenokumarol)
 - antiinflammatoriska och smärt­lindrande läkemedel (t.ex. naproxen eller acetylsalicylsyra)
 - dronedaron, ett läkemedel för att behandla onormala hjärtslag
 - vissa läkemedel mot depression (selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)).

Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren innan du tar Rivaroxaban Accord eftersom effekten av Rivaroxaban Accord kan öka. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med detta läkemedel och om du behöver övervakas noggrannare.

Om din läkare anser att du löper ökad risk att utveckla mag- eller tarmsår, kan du få förebyggande behandling mot detta.

- **Om du tar**
 - vissa läkemedel för behandling av epilepsi (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)
 - johannesört (*Hypericum perforatum*), ett traditionellt växtbaserat läkemedel som används mot lätt nedstämdhet och lindrig oro
 - rifampicin, ett antibiotikum.

Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren innan du tar Rivaroxaban Accord eftersom effekten av Rivaroxaban Accord kan minska. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med Rivaroxaban Accord och om du behöver övervakas noggrannare.

Graviditet och amning

Ta inte Rivaroxaban Accord om du är gravid eller ammar. Om det finns en möjlighet att du kan bli gravid ska du använda tillförlitligt preventivmedel under tiden du tar Rivaroxaban Accord. Om du blir gravid under tiden du tar detta läkemedel ska du omedelbart tala om det för läkaren som bestämmer hur du ska behandlas.

Körförmåga och användning av maskiner

Rivaroxaban Accord kan orsaka yrsel (vanlig biverkan) och svimning (mindre vanlig biverkan) (se avsnitt 4, Eventuella biverkningar). Du ska inte köra bil, cykla eller använda verktyg eller maskiner om du har dessa symtom.

Rivaroxaban Accord innehåller laktos och natrium

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Rivaroxaban Accord

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rivaroxaban Accord ska tas tillsammans med måltid.
Svälj helst tabletten med vatten.

Om du har svårt att svälja tabletten hel, prata med läkaren om andra sätt att ta Rivaroxaban Accord. Tabletten kan krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis innan du tar den. Du ska äta mat omedelbart efter att du tagit blandningen.
Vid behov kan läkaren också ge dig den krossade Rivaroxaban Accord-tabletten via en magsond.

Hur mycket du ska ta

Vuxna

- För att förhindra blodproppar i hjärnan (stroke) och andra blodkärl i kroppen:
Rekommenderad dos är en tablett Rivaroxaban Accord 20 mg en gång dagligen.
Om du har problem med njurarna, kan din dos behöva minskas till en tablett Rivaroxaban Accord 15 mg en gång dagligen.

Om du behöver ett ingrepp för att behandla blodpropp i hjärtats kärl (perkutan koronarintervention- PCI med insättning av en stent), kan dosen, baserat på begränsad tillgänglig erfarenhet, minskas till en tablett Rivaroxaban Accord 15 mg dagligen (eller till en tablett Rivaroxaban Accord 10 mg dagligen om du har nedsatt njurfunktion) i tillägg av blodplättshämmande läkemedel såsom klopido­grel.

- För att behandla blodproppar i venerna i benen och blodproppar i blodkärlen i lungorna, och förhindra att blodproppar återkommer:
Rekommenderad dos är en tablett Rivaroxaban Accord 15 mg två gånger dagligen under de första 3 veckorna. För behandling efter 3 veckor är rekommenderad dos en tablett Rivaroxaban Accord 20 mg en gång dagligen.
Efter minst 6 månaders blodproppsbehandling kan läkaren bestämma att fortsätta behandlingen med antingen en 10 mg tablett en gång dagligen eller en 20 mg tablett en gång dagligen.
Om du har problem med njurarna och tar en tablett Rivaroxaban Accord 20 mg en gång dagligen, kan din läkare besluta att minska dosen för behandling efter 3 veckor till en tablett Rivaroxaban Accord 15 mg en gång dagligen om risken för blödning är större än risken för att få en ny blodpropp.

Barn och ungdomar

Dosen Rivaroxaban Accord beror på kroppsvikt och kommer att beräknas av läkaren.

- Rekommenderad dos för barn och ungdomar med **en kroppsvikt på mellan 30 kg och under 50 kg** är en **Rivaroxaban Accord 15 mg**-tablett en gång dagligen.
- Rekommenderad dos för barn och ungdomar med **en kroppsvikt på 50 kg eller mer** är en **Rivaroxaban Accord 20 mg**-tablett en gång dagligen.

Ta varje dos Rivaroxaban Accord med dryck (t.ex. vatten eller juice) under en måltid. Ta tabletterna vid ungefär samma tid varje dag. Överväg att ställa ett larm som påminner dig.

För föräldrar eller vårdnadshavare: se till att barnet får i sig hela dosen.

Då Rivaroxaban Accord-dosen är baserad på kroppsvikt är det viktigt att komma till inbokade läkarbesök eftersom dosen kan behöva justeras om vikten förändras. **Justera aldrig Rivaroxaban Accord-dosen på egen hand.** Läkaren kommer att justera dosen vid behov.

Dela inte tabletten i ett försök att få en lägre dos. Om en lägre dos är nödvändig, använd andra marknadsförda läkemedel som innehåller rivaroxaban i form av granulat till oral suspension.

För barn och ungdomar som inte kan svälja tabletter hela ska rivaroxaban granulat till oral suspension användas.

Om den orala suspensionen inte är tillgänglig kan du krossa Rivaroxaban Accord-tabletten och blanda den med vatten eller äppelmos omedelbart före intag. Åt någonting efter att du intagit denna blandning. Vid behov kan läkaren också ge den krossade Rivaroxaban Accord-tabletten via en magsond

Om du spottar ut dosen eller kräks

- mindre än 30 minuter efter att du har tagit Rivaroxaban Accord, ta en ny dos
- mer än 30 minuter efter att du har tagit Rivaroxaban Accord, ta **inte** en ny dos. I detta fall, ta nästa Rivaroxaban Accord-dos vid den vanliga tidpunkten.

Kontakta läkaren om du upprepade gånger spottar ut dosen eller kräks efter att du har tagit Rivaroxaban Accord.

När du tar Rivaroxaban Accord

Ta tabletten/tabletterna varje dag tills läkaren talar om för dig att du ska sluta.

Försök ta tabletten/tabletterna vid samma tidpunkt varje dag så blir det lättare att komma ihåg.

Läkaren kommer att bestämma hur länge du ska fortsätta behandlingen.

För att förebygga blodproppar i hjärnan (stroke) och i andra blodkärl i din kropp:

Om din hjärtrytm behöver återställas till det normala genom en procedur som kallas konvertering ska Rivaroxaban Accord tas vid de tider som läkaren talat om för dig.

Om du har tagit för stor mängd av Rivaroxaban Accord

Kontakta din läkare omedelbart om du har tagit för många Rivaroxaban Accord-tabletter. Risken för blödning ökar om du tar för mycket Rivaroxaban Accord.

Om du har glömt att ta Rivaroxaban Accord

- Vuxna, barn och ungdomar:

Om du tar en 20 mg tablett eller en 15 mg tablett en gång dagligen och har glömt en dos, ta den så snart du kommer ihåg det. Ta inte mer än en tablett under en dag för att kompensera för glömd tablett. Ta nästa tablett följande dag och fortsätt sedan att ta en tablett en gång dagligen som vanligt.

Vuxna:

- Om du tar en 15 mg tablett två gånger dagligen och har glömt en dos, ta den så snart du kommer ihåg det. Ta inte mer än två 15 mg tabletter under en dag. Om du glömmet att ta en dos kan du ta två 15 mg tabletter samtidigt för att få sammanlagt två tabletter (30 mg) på en dag. Fortsätt nästa dag med att ta en 15 mg tablett två gånger dagligen som vanligt.

Om du slutar att ta Rivaroxaban Accord

Sluta inte att ta Rivaroxaban Accord utan att först tala med din läkare, eftersom Rivaroxaban Accord behandlar och förhindrar allvarliga tillstånd.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Liksom andra liknande läkemedel som minskar bildningen av blodproppar, kan Rivaroxaban Accord orsaka blödning som ibland kan vara livshotande. Kraftig blödning kan leda till ett plötsligt blodtrycksfall (chock). I vissa fall är blödningen kanske inte uppenbar.

Tala omedelbart om för din läkare om du eller ditt barn upplever någon av följande biverkningar:

- **Tecken på blödning**

- Blödning i hjärnan eller inuti huvudet (symtom kan vara huvudvärk, ensidig svaghet, kräkningar, krampanfall, minskad medvetenhetsnivå och nackstyvhet). En allvarlig medicinsk nödsituation. Sök genast läkare!
- långvarig eller kraftig blödning
- ovanlig svaghet, trötthet, blekhet, yrsel, huvudvärk, oförklarlig svullnad, andfåddhet, bröstsmärta eller kärlkramp.

Läkaren kan bestämma att du ska övervakas noggrannare eller ändra behandlingen.

- **Tecken på allvarliga hudreaktioner**

- kraftiga hudutslag som sprider sig, blåsor eller såriga slemhinnor, t.ex. i munnen eller ögonen (Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys).
- en biverkning som orsakar utslag, feber, inflammation i inre organ, onormala blodvärden och systemisk sjukdom (DRESS-syndrom).

Frekvensen för dessa biverkningar är mycket sällsynt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare).

- **Tecken på allvarliga allergiska reaktioner**

- svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller svalg, svårigheter att svälja, utslag, andningssvårigheter, plötsligt blodtrycksfall.

Frekvensen av allvarliga allergiska reaktioner är mycket sällsynt (anafylaktiska reaktioner, inkl. anafylaktisk chock kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare) och mindre vanliga (angioödem och allergiskt ödem kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).

Fullständig lista över eventuella biverkningar konstaterade hos vuxna, barn och ungdomar

Vanliga (förekommer hos 1 till 10 av 100 användare)

- minskning av antalet röda blodkroppar, vilket kan göra huden blek och orsaka svaghet eller andfåddhet
- blödning i mage eller tarm, blödning i urinvägar eller könsorgan (inklusive blod i urinen och riklig menstruationsblödning), näsblödning, blödning från tandköttet
- blödning i ögat (inklusive blödning från ögonvitorna)
- blödning i vävnad eller hålrum i din kropp (blodutgjutning, blåmärke)
- blodig hosta
- blödning i huden eller under huden
- blödning efter en operation
- sipprande av blod eller vätska från ett kirurgiskt sår
- svullnad i armar eller ben
- smärta i armar eller ben
- försämrad njurfunktion (kan ses i prover som tas av läkaren)
- feber
- ont i magen, magbesvär, illamående eller kräkning, förstoppning, diarré
- lågt blodtryck (symtom kan vara att du känner dig yr eller svimmar när du reser dig upp)
- minskad allmän kraft och energi (svaghet, trötthet), huvudvärk, yrsel
- utslag, klåda i huden
- blodtester kan visa en ökning av vissa leverenzzymer

Mindre vanliga (förekommer hos 1 till 10 av 1000 användare)

- blödning i hjärnan eller inuti huvudet (se ovan, tecken på blödning)
- blödning i en led vilket kan ge smärta och svullnad
- trombocytopeni (lågt antal blodplättar, vilka är celler som hjälper blodet att levera sig)
- allergiska reaktioner, inklusive allergiska hudreaktioner
- försämrad leverfunktion (kan ses i prover som tas av läkaren)

- blodtester kan visa en ökning av bilirubin, vissa bukspottkörtel- eller leverenzymmer eller av antalet blodplättar
- svimning
- sjukdomskänsla
- snabbare puls
- muntorrhet
- nässelfeber

Sällsynta (förekommer hos 1 till 10 av 10 000 användare)

- blödning i en muskel
- gallstas (minskat gallflöde), hepatit inkl. hepatocellulär skada (inflammerad lever inkl. leverskada)
- gulfärgning av huden och ögonen (gulsot)
- lokal svullnad
- blodutgjutning (hematom) i lumsken; en komplikation av en åtgärd i hjärtat, där en kateter sätts in för att behandla trånga kransartärer i hjärtat (pseudoaneurysm)

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- ackumulering av eosinofila granulocyter, en typ av vita blodkroppar som orsakar inflammation i lungorna (eosinofil lunginflammation)

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- njursvikt efter en allvarlig blödning
- blödning i njuren, ibland med förekomst av blod i urinen, vilket leder till att njurarna inte fungerar som de ska (antikoagulantirelaterad nefropati)
- ökat tryck i muskler i ben eller armar efter en blödning, vilket kan leda till smärta, svullnad, ändrad sinnesförmimelse, domning eller förlamning (kompartmentsyndrom efter en blödning)

Biverkningar hos barn och ungdomar

Generellt observerades samma biverkningar hos barn och ungdomar som behandlades med Rivaroxaban Accord som hos vuxna och de var främst av lindrig till måttlig svårighetsgrad.

Biverkningar som observerades oftare hos barn och ungdomar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- huvudvärk
- feber
- näsblödning
- kräkningar.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- ökad hjärtfrekvens
- blodprov kan visa förhöjt bilirubin (ett gallpigment)
- trombocytopeni (lågt antal blodplättar som är celler som hjälper blodet att levera sig)
- kraftig menstruationsblödning.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- blodprov kan visa förhöjda nivåer av en undergrupp av bilirubin (direkt bilirubin, gallpigment).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Rivaroxaban Accord ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg.dat och på varje blister eller burk efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

Krossade tabletter

Krossade tabletter är hållbara i vatten eller äppelmos i upp till 4 timmar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rivaroxaban. Varje tablett innehåller 15 mg eller 20 mg rivaroxaban.
- Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna

Laktosmonohydrat
Kroskarmellosnatrium (E468)
Natriumlaurilsulfat (E487)
Hypromellos 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Cellulosa, mikrokristallin (E460)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)
Magnesiumstearat (E572)

Filmdragering

Makrogol 4000 (E1521)
Hypromellos 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Rivaroxaban Accord 15 mg filmdragerade tabletter är röda, runda, bikonvexa, , cirka 5,00 mm i diameter och präglade med "IL" på en sidan och "2" på den andra sidan.

Rivaroxaban Accord 15 mg filmdragerade tabletter är förpackade i klart PVC/aluminiumblister som finns i:

- kartonger med 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 eller 100 tabletter eller
- kartonger med 10 x 1 eller 100 x 1 tabletter (perforerade endosblister).

Rivaroxaban Accord 15 mg filmdragerade tabletter finns även i HDPE-bukar med 30, 90 eller 500 tabletter.

Rivaroxaban Accord 20 mg filmdragerade tabletter är mörkröda, runda, bikonvexa, cirka 6,00 mm i diameter, präglade med "IL3" på ena sidan och släta på andra sidan.

Rivaroxaban Accord 20 mg filmdragerade tabletter är förpackade i klart PVC/aluminiumblister som finns i:

- kartonger med 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 eller 100 tabletter, eller
- kartonger med 10 x 1 eller 100 x 1 tabletter (perforerade endosblister).

Rivaroxaban Accord 20 mg filmdragerade tabletter finns även i HDPE-bukar med 30, 90 eller 500 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Accord Healthcare S.L.U.

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

Tillverkare

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till användaren

Rivaroxaban Accord 15 mg filmdragerade tabletter

Rivaroxaban Accord 20 mg filmdragerade tabletter

Upptrappningsförpackning

Ska inte användas av barn.

rivaroxaban

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Rivaroxaban Accord är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Rivaroxaban Accord
3. Hur du tar Rivaroxaban Accord
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Rivaroxaban Accord ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Rivaroxaban Accord är och vad det används för

Rivaroxaban Accord innehåller den aktiva substansen rivaroxaban och används till vuxna för att:

- behandla blodproppar i venerna i benen (djup ventrombos) och i blodkärlen i lungorna (lungemboli), och förhindra att blodproppar återkommer i blodkärlen i benen och/eller lungorna.

Rivaroxaban Accord tillhör en grupp läkemedel som kallas *antikoagulantia*. Den fungerar genom att blockera en blodkoagulationsfaktor (faktor Xa) och minskar därmed blodets benägenhet att levra sig.

2. Vad du behöver veta innan du tar Rivaroxaban Accord

Ta inte Rivaroxaban Accord

- om du är allergisk mot rivaroxaban eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du blöder mycket
- om du har en sjukdom eller tillstånd i något av kroppens organ som ökar risken för allvarlig blödning (t.ex. magsår, skada eller blödning i hjärnan, nyligen genomgången kirurgi i hjärnan eller ögonen)
- om du tar läkemedel för att hindra blodet att levra sig (t.ex. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), förutom vid byte av blodproppshämmande behandling eller om du har en ven- eller artärkateter som spolats med heparin för att hålla katetern öppen
- om du har en leversjukdom som leder till ökad blödningsrisk
- om du är gravid eller ammar.

Ta inte Rivaroxaban Accord och tala om för läkaren om något av detta gäller dig.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Rivaroxaban Accord.

Var särskilt försiktig med Rivaroxaban Accord

- om du har ökad blödningsrisk som kan vara fallet om du har:
 - svår njursjukdom eftersom njurfunktionen kan påverka den mängd läkemedel som har effekt i kroppen
 - om du tar andra läkemedel för att förhindra blodproppar (t.ex. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), vid byte av blodproppshämmande behandling eller om du har en ven- eller artärkateter som spolats med heparin för att hålla katetern öppen (se avsnitt "Andra läkemedel och Rivaroxaban Accord")
 - blödningsrubbningar
 - mycket högt blodtryck som inte kontrolleras med läkemedelsbehandling
 - mag- eller tarmsjukdom som kan leda till blödning, t.ex. inflammation i mage eller tarm, eller inflammation i matstrupe t.ex. på grund av refluxsjukdom (tillstånd då magsyra kommer upp i matstrupen) eller tumörer lokaliserade i magsäcken, tarmarna, könsorganen eller urinvägarna
 - problem med blodkärlen i ögonbotten (*retinopati*)
 - en lungsjukdom där luftrören vidgas och fylls av var (*bronkiektasi*), eller tidigare blödning från lungorna
- om du har en hjärtklaffsprotes
- om din läkare konstaterar att ditt blodtryck är instabilt eller om annan behandling eller kirurgiskt ingrepp för att ta bort blodproppen från dina lungor planeras
- om du vet att du har en sjukdom som kallas antifosfolipidsyndrom (en störning i immunsystemet som ökar risken för att få blodproppar). Informera i sådana fall din läkare, som kommer att besluta om behandlingen kan behöva ändras.

Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren innan du tar Rivaroxaban Accord.

Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med detta läkemedel och om du behöver övervakas noggrannare.

Om du behöver genomgå en operation

- är det mycket viktigt att ta Rivaroxaban Accord före och efter operationen vid exakt de tidpunkter som läkaren säger.
- om din operation medför en kateter eller injektion i ryggraden (t.ex. för epidural- eller spinalanestesi eller smärtlindring):
 - är det mycket viktigt att ta Rivaroxaban Accord före och efter injektionen eller borttagandet av katetern exakt vid de tider som läkaren talat om för dig.
 - tala omedelbart om för läkaren om du får domningar eller känner svaghet i benen eller får problem med tarmen eller blåsan efter avslutad bedövning eftersom det är nödvändigt med snabb vård.

Barn och ungdomar

Rivaroxaban Accord upptrappningsförpackning **rekommenderas inte till barn eller ungdomar under 18 års ålder** eftersom den är särskilt utformad för initiering av behandling av vuxna patienter och inte är lämplig för användning till barn och ungdomar.

Andra läkemedel och Rivaroxaban Accord

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Om du tar

- vissa läkemedel för svampinfektioner (t.ex. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) såvida de inte endast appliceras på huden
- ketokonazoltabletter (används för Cushings syndrom – när kroppen producerar för mycket kortisol)
- vissa läkemedel för bakteriella infektioner (t.ex. klaritromycin, erytromycin)
- vissa antiviralläkemedel för HIV/AIDS (t.ex. ritonavir)
- andra läkemedel som minskar blodkoagulationen (t.ex. enoxaparin, klopido­grel eller vitamin K-antagonister som warfarin och acenokumarol)
- antiinflammatoriska och smärtlindrandeläkemedel (t.ex. naproxen eller acetylsalicylsyra)
- dronedaron, ett läkemedel för att behandla onormala hjärtslag
- vissa läkemedel mot depression (selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)).

Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren innan du tar Rivaroxaban Accord eftersom effekten av Rivaroxaban Accord kan öka. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med detta läkemedel och om du behöver övervakas noggrannare.

Om din läkare anser att du löper ökad risk att utveckla mag- eller tarmsår, kan du få förebyggande behandling mot detta.

Om du tar

- vissa läkemedel för behandling av epilepsi (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)
- johannesört (*Hypericum perforatum*), ett traditionellt växtbaserat läkemedel som används mot lätt nedstämdhet och lindrig oro
- rifampicin, ett antibiotikum.

Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren innan du tar Rivaroxaban Accord eftersom effekten av Rivaroxaban Accord kan minska. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med Rivaroxaban Accord och om du behöver övervakas noggrannare.

Graviditet och amning

Ta inte Rivaroxaban Accord om du är gravid eller ammar. Om det finns en möjlighet att du kan bli gravid ska du använda tillförlitligt preventivmedel under tiden du tar Rivaroxaban Accord. Om du blir gravid under tiden du tar detta läkemedel ska du omedelbart tala om det för läkaren som bestämmer hur du ska behandlas.

Körförmåga och användning av maskiner

Rivaroxaban Accord kan orsaka yrsel (vanlig biverkan) och svimning (mindre vanlig biverkan) (se avsnitt 4, Eventuella biverkningar). Du ska inte köra bil, cykla eller använda verktyg eller maskiner om du har dessa symtom.

Rivaroxaban Accord innehåller laktos och natrium

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Rivaroxaban Accord

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Rivaroxaban Accord ska tas tillsammans med måltid.
Svälj helst tablett med vatten.

Om du har svårt att svälja tablettens hel, prata med läkaren om andra sätt att ta Rivaroxaban Accord. Tabletten kan krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis innan du tar den. Du ska äta mat omedelbart efter att du tagit blandningen.

Vid behov kan läkaren också ge dig den krossade Rivaroxaban Accord-tabletten via en magsond.

Hur mycket du ska ta

Rekommenderad dos är en tablett Rivaroxaban Accord 15 mg två gånger dagligen under de första 3 veckorna. För behandling efter 3 veckor är rekommenderad dos en tablett Rivaroxaban Accord 20 mg en gång dagligen.

Denna Rivaroxaban Accord 15 mg och 20 mg upptrappningsförpackning är endast för de första 4 veckornas behandling. När denna förpackning tagit slut, kommer behandlingen att fortsätta med Rivaroxaban Accord 20 mg en gång dagligen, så som läkaren har talat om för dig.

Om du har problem med njurarna, kan din läkare besluta att minska dosen för behandling efter 3 veckor till en tablett Rivaroxaban Accord 15 mg en gång dagligen om risken för blödning är större än risken för att få en ny blodpropp.

När du tar Rivaroxaban Accord

Ta tablettens/tabletterna varje dag tills läkaren talar om för dig att du ska sluta.

Försök ta tablettens/tabletterna vid samma tidpunkt varje dag så blir det lättare att komma ihåg.

Läkaren kommer att bestämma hur länge du ska fortsätta behandlingen.

Om du har tagit för stor mängd av Rivaroxaban Accord

Kontakta din läkare omedelbart om du har tagit för många Rivaroxaban Accord-tabletter. Risken för blödning ökar om du tar för mycket Rivaroxaban Accord.

Om du har glömt att ta Rivaroxaban Accord

- Om du tar en 15 mg tablett två gånger dagligen och har glömt en dos, ta den så snart du kommer ihåg det. Ta inte mer än två 15 mg tabletter under en dag. Om du glömmar att ta en dos kan du ta två 15 mg tabletter samtidigt för att få sammanlagt två tabletter (30 mg) på en dag. Fortsätt nästa dag med att ta en 15 mg tablett två gånger dagligen som vanligt.
- Om du tar en 20 mg tablett en gång dagligen och har glömt en dos, ta den så snart du kommer ihåg det. Ta inte mer än en tablett under en dag för att kompensera för glömd tablett. Ta nästa tablett följande dag och fortsätt sedan att ta en tablett en gång dagligen som vanligt.

Om du slutar att ta Rivaroxaban Accord

Sluta inte att ta Rivaroxaban Accord utan att först tala med din läkare, eftersom Rivaroxaban Accord behandlar och förhindrar allvarliga tillstånd.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Liksom andra liknande läkemedel som minskar bildningen av blodproppar, kan Rivaroxaban Accord orsaka blödning som ibland kan vara livshotande. Kraftig blödning kan leda till ett plötsligt blodtrycksfall (chock). I vissa fall är blödningen kanske inte uppenbar.

Tala omedelbart om för din läkare om du upplever någon av följande biverkningar:

- **Tecken på blödning**

- Blödning i hjärnan eller inuti huvudet (symtom kan vara huvudvärk, ensidig svaghet, kräkningar, krampfall, minskad medvetenhetsnivå och nackstyvhet). En allvarlig medicinsk nödsituation. Sök genast läkare!
- långvarig eller kraftig blödning
- ovanlig svaghet, trötthet, blekhet, yrsel, huvudvärk, oförklarlig svullnad, andfåddhet, bröstsmärta eller kärlkramp.

Läkaren kan bestämma att du ska övervakas noggrannare eller ändra behandlingen.

- **Tecken på allvarliga hudreaktioner**

- kraftiga hudutslag som sprider sig, blåsor eller såriga slemhinnor, t.ex. i munnen eller ögonen (Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys).
- en biverkning som orsakar utslag, feber, inflammation i inre organ, onormala blodvärden och systemisk sjukdom (DRESS-syndrom).

Frekvensen för dessa biverkningar är mycket sällsynt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare).

- **Tecken på allvarliga allergiska reaktioner**

- svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller svalg, svårigheter att svälja, utslag, andningssvårigheter, plötsligt blodtrycksfall.

Frekvensen av allvarliga allergiska reaktioner är mycket sällsynt (anafylaktiska reaktioner, inkl. anafylaktisk chock kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare) och mindre vanliga (angioödem och allergiskt ödem kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).

Fullständig lista över eventuella biverkningar

Vanliga (förekommer hos 1 till 10 av 100 användare)

- minskning av antalet röda blodkroppar, vilket kan göra huden blek och orsaka svaghet eller andfåddhet
- blödning i mage eller tarm, blödning i urinvägar eller könsorgan (inklusive blod i urinen och riklig menstruationsblödning), näsblödning, blödning från tandköttet
- blödning i ögat (inklusive blödning från ögonvitorna)
- blödning i vävnad eller hålrum i din kropp (blodutgjutning, blåmärke)
- blodig hosta
- blödning i huden eller under huden
- blödning efter en operation
- sipprande av blod eller vätska från ett kirurgiskt sår
- svullnad i armar eller ben
- smärta i armar eller ben
- försämrad njurfunktion (kan ses i prover som tas av läkaren)
- feber
- ont i magen, magbesvär, illamående eller kräkning, förstoppning, diarré
- lågt blodtryck (symtom kan vara att du känner dig yr eller svimmar när du reser dig upp)
- minskad allmän kraft och energi (svaghet, trötthet), huvudvärk, yrsel
- utslag, klåda i huden
- blodtester kan visa en ökning av vissa leverenzymmer.

Mindre vanliga (förekommer hos 1 till 10 av 1000 användare)

- blödning i hjärnan eller inuti huvudet (se ovan, tecken på blödning)
- blödning i en led vilket kan ge smärta och svullnad
- trombocytopeni (lågt antal blodplättar, vilka är celler som hjälper blodet att levra sig)
- allergiska reaktioner, inklusive allergiska hudreaktioner
- försämrad leverfunktion (kan ses i prover som tas av läkaren)
- blodtester kan visa en ökning av bilirubin, vissa bukspottkörtel- eller leverenzymmer eller av antalet blodplättar
- svimning
- sjukdomskänsla
- snabbare puls

- muntorrhet
- nässelfeber.

Sällsynta (förekommer hos 1 till 10 av 10 000 användare)

- blödning i en muskel
- gallstas (minskat gallflöde), hepatit inkl. hepatocellulär skada (inflammerad lever inkl. leverskada)
- gulfärgning av huden och ögonen (gulsot)
- lokal svullnad
- blodutgjutning (hematom) i lumsken; en komplikation av en åtgärd i hjärtat, där en kateter sätts in för att behandla trånga kransartärer i hjärtat (pseudoaneurysm).

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- ackumulering av eosinofila granulocyter, en typ av vita blodkroppar som orsakar inflammation i lungorna (eosinofil lunginflammation)

Har rapporterats (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

- njursvikt efter en allvarlig blödning
- blödning i njuren, ibland med förekomst av blod i urinen, vilket leder till att njurarna inte fungerar som de ska (antikoagulantirelaterad nefropati)
- ökat tryck i muskler i ben eller armar efter en blödning, vilket kan leda till smärta, svullnad, ändrad sinnesförmåelse, domning eller förlamning (kompartmentsyndrom efter en blödning).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Rivaroxaban Accord ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg.dat och på blistret efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

Krossade tabletter

Krossade tabletter är hållbara i vatten eller äppelmos i upp till 4 timmar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rivaroxaban. Varje tablett innehåller 15 mg eller 20 mg rivaroxaban.
- Övriga innehållsämnen är:

Tablettkärna

Laktosmonohydrat

Kroskarmellosnatrium (E468)

Natriumlaurilsulfat (E487)

Hypromellos 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Cellulosa, mikrokristallin (E460)
Kolloidal vattenfri kiseldioxid (E551)
Magnesiumstearat (E572)

Filmdragering

Makrogol 4000 (E1521)
Hypromellos 2910 (nominell viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Rivaroxaban Accord 15 mg filmdragerade tabletter är röda, runda, bikonvexa, cirka 5,00 mm i diameter, präglade med "IL" på ena sidan och "2" på andra sidan.
Rivaroxaban Accord 20 mg filmdragerade tabletter är mörkröda, runda, bikonvexa, cirka 6,00 mm i diameter, präglade med "IL3" på ena sidan och släta på andra sidan.
Upptrappingsförpackning för de första fyra behandlingsveckorna: varje förpackning med 49 filmdragerade tabletter för de första fyra veckornas behandling innehåller:
42 filmdragerade tabletter med 15 mg rivaroxaban och 7 filmdragerade tabletter med 20 mg rivaroxaban i en fickförpackning.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.