

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivaroxaban Aristo 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 26,46 mg laktos (som monohydrat) se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

Runda bikonvexa, ljusgula, filmdragerade tabletter (6 mm diameter) märkta med "2,5" på en sida och omärkta på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Rivaroxaban Aristo, i kombination med enbart acetylsalicylsyra (ASA) 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 Aristo, 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 Aristo 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 och risken för ischemiska händelser vägas 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.

- Kranskärslssjukdom/ perifer kärlsjukdom

Patienter som tar Rivaroxaban Aristo 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, kranskärslssjukdom/perifer kärlsjukdom

Samtidig administrering med trombocyttaggregationshämmande behandling

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

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

- med nyligen genomgången AKS i kombination med acetylsalicylsyra plus klopido­grell/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 klopido­grell (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 antikoagulativa 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 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 Aristo 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 nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50 - 80 ml/min) eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30 - 49 ml/min) (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Rivaroxaban Aristo 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 Aristo rekommenderas därför inte till barn under 18 års ålder.

Administreringssätt

Rivaroxaban Aristo 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 Aristo-tabletten krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis före användning och administreras oralt.

Den krossade Rivaroxaban Aristo-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 trombocytaggregationshämmande behandling hos patienter med tidigare stroke eller en transitorisk ischemisk attack (TIA) (se avsnitt 4.4).

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

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

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

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

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

Blödningsrisk

Liksom för andra antikoagulantia bör patienter som tar rivaroxaban observeras noggrant med avseende på tecken på blödning. Vid tillstånd med ökad blödningsrisk bör det användas med försiktighet. Administrering av Rivaroxaban Aristo 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 trombocytaggregationshämmande 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 trombocytaggregationshämmande 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 Aristo ska användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15 - 29 ml/min. Användning 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 Aristo användas med försiktighet (se avsnitt 4.5).

Interaktion med andra läkemedel

Användning av rivaroxaban 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 (ASA) 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 och 5.1).

Patienter som behandlas med rivaroxaban och trombocytaggregationshämmande 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 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.

Det 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 klopido­grel 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 klopido­grel 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 hjärtklaffsprotes

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 hjärtklaffsprotes. Det finns därför inga data som stödjer att rivaroxaban ger tillräcklig antikoagulation hos denna patientgrupp. Användning av Rivaroxaban Aristo 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.

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 kranskärslssjukdom/perifer kärlsjukdom

Patienter med kranskärslssjukdom/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.

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 trombocyttaggregationshämmare 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 Aristo 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 Aristo 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 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. kraftigautslag som sprider sig, med eller utan blåsbildning), eller vid något annat tecken på överkänslighet i samband med mukosala lesioner.

Information om hjälpämnen

Rivaroxaban Aristo 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 av farmakodynamiska effekter, vilket kan leda till en ökad risk för blödning. Användning av Rivaroxaban Aristo 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 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 iaktogs 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 trombocyttaggregationen, 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.

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 Aristo 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 Aristo 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 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-studie 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 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 kranskärslsjukdom/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 en fas III-studie

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				
Anemi (inkl. respektive laborieparameter)	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			
Blodkär				
Hypotoni, hematom				
Andningsvägar, bröstkorg 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)		
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,				Njursvikt/akut njursvikt sekundärt till blödning tillräcklig för att orsaka hypoperfusion, Antikoagulantia-relaterad nefropati
Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
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 koronarintervention (efter perkutan koronarintervention)

* En prespecifierad 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 antikoagulantia-relaterad 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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

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 prokoagulatív 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 blödningsfall (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.

Farmakodynamisk effekt

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 aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter efter AKS med förhöjda hjärtmarkörer.

I förhållande till placebo minskar 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 säkerhetsmålet (icke-CABG-relaterad större blödning enligt TIMI) var högre hos patienter behandlade med Xarelto än hos patienter som fick placebo (se tabell 6). Incidensen var likvärdig mellan Xarelto 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)	
Behandlingsdos	Rivaroxaban 2,5 mg, två gånger dagligen, N=5 114 n(%)	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 förstenttrombos).

b) Jämfört med placebo; Log-Rank p-värde.

* Statistiskt överlägset.

** Nominellt signifikant.

Tabell 5: Effekresultat 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 förstenttrombos)

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

** nominellt signifikant

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

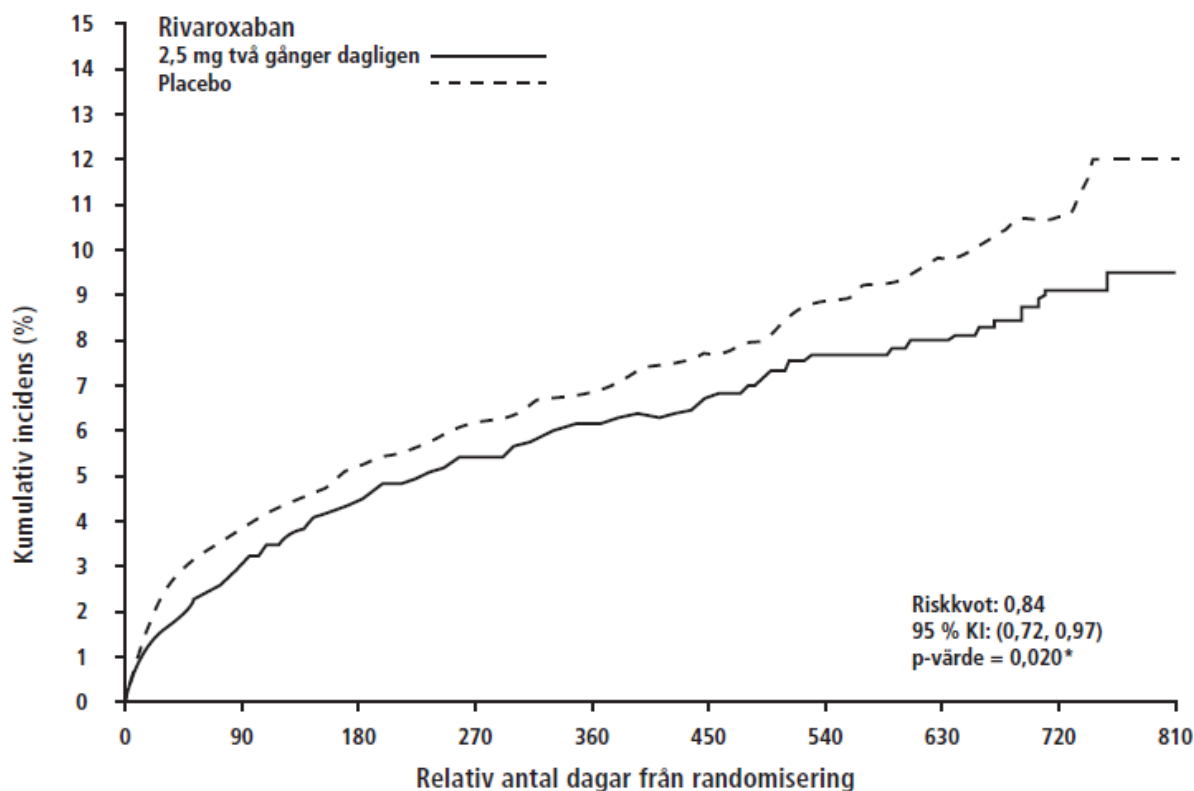
Studiepopulation	Patienter med nyligt akut koronarsyndrom ^{a)}	
Behandlingsdos	Rivaroxaban 2,5 mg, två gånger dagligen, N=5 115 n(%) Riskkvot (95 % KI) p-värde ^{b)}	Placebo N=5 125 n (%)
Icke-CABG-relaterad större blödning enligt TIMI	65 (1,3 %) 3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4 %)
Blödning med 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)



Antal patienter i riskzon

Rivaroxaban	5 114	4 431	3 943	3 199	2 609	2 005	1 425	878	415	89
Placebo	5 113	4 437	3 974	3 253	2 664	2 059	1 460	878	421	87

Kranskärslssjukdom/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 kranskärslssjukdom 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.

Kranskärslspatienterna uppvisade flerkärslssjukdom 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 trombocytaggregationshämmning eller annan icke-ASA-trombocytaggregationshämmande behandling eller oral koagulationshämmande behandling och patienter med 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 säkerhetsmålet (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: Effektresultat från fas III-studien COMPASS

Studie- population	Patienter med kranskärslssjukdom / perifer kärlsjukdom ^{a)}					
Behandlingsdos	Rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen kombinerat med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=9 152		Acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=9 126			
	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-Rankp-värde.

* Minskningen av det primära effektmåttet var statistiskt överlägset.

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

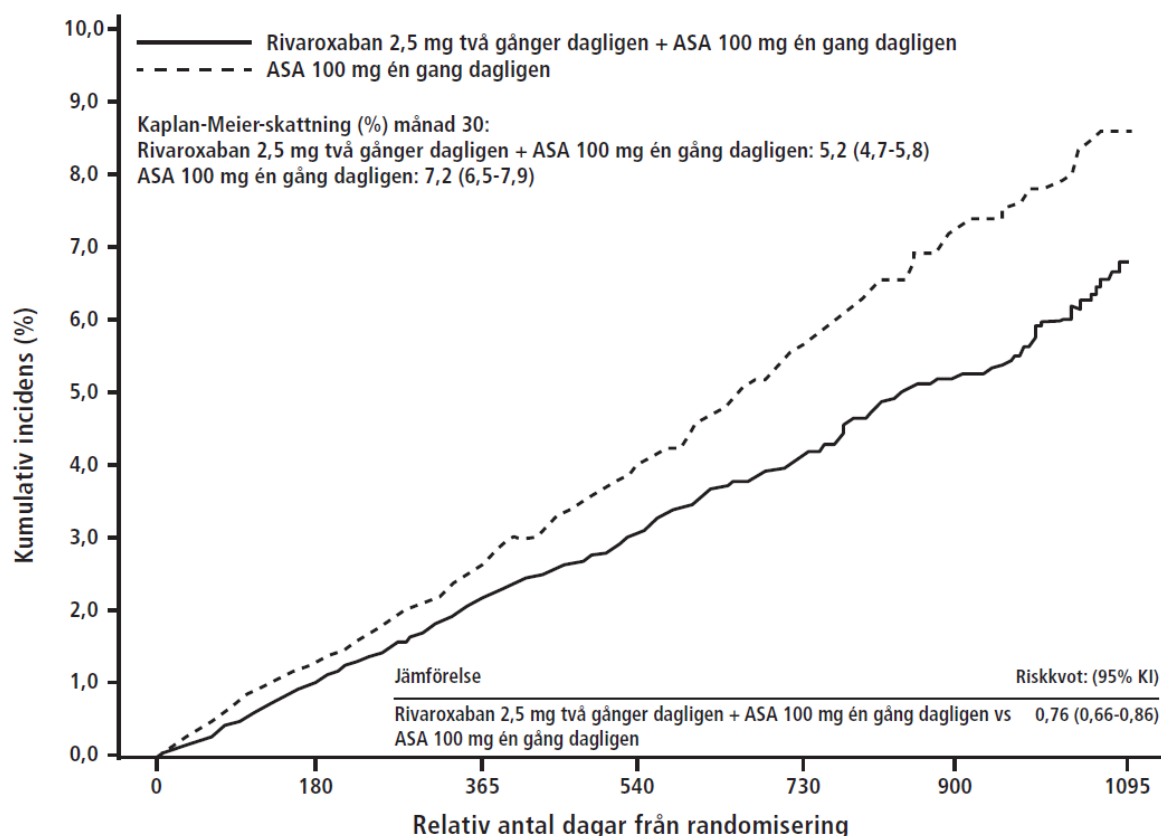
Table 8: Säkerhetsresultat från fas III-studien COMPASS

Studiepopulation	Patienter med kranskärslsjukdom / perifer kärlsjukdom ^{a)}		
Behandlingsdos	Rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen kombinerat med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen, N=9 152 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
- 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



Antal patienter i riskzon

Rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen med ASA 100 mg en gång dagligen	9 152	9 026	7 898	6 352	3 911	2 302	658
ASA 100 mg en gång dagligen	9 126	8 982	7 798	6 233	3 860	2 253	668

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 hybridgrepp) på grund av symptomatisk perifer kärlsjukdom till en av två trombocytagerationshämmande 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 klopidoogrel 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 trombocyttaggregationshämmande behandling i > 6 månader, eller någon annan trombocyttaggregationshämmande 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 säkerhetsmåttet 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 effektmåten testades i förspecifierad, hierarkisk ordning (se tabell 9).

Tabell 9: Effektnesultat 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 index-revaskularisering 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 klopido­grel med behandling som enda kovariat.

e) Ensidigt p-värde är baserat på log-ranktest stratifierat enligt typ av procedur och klopido­grelanvändning med behandlings 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 %) ^{c)}	Acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=3 248n (kum. risk %) ^{c)}	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 förknippat med fallande Hb ≥ 5g/dl / Hct ≥ 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 kritiska 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

e) 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 5 022 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 ($N=2\,507$) respektive matchande placebo ($N=2\,515$). Medianen för behandlingstiden i studien var 504 dagar.

Patienterna ska ha haft symtomatisk hjärtsvikt i minst 3 månader och vänsterkammars ejektionsfraktion (LVEF) ≤ 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- β_2 -glykoprotein I-antikroppar). Studien 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 (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 nesatt 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.

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).

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 Aristo 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) mikrogram/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 mikrogram/l). Resultaten från PK/PD-analyserna från fas II och III överensstämde med de data som fastställts 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 råtta har man vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer sett en ökning av plasmanivåerna IgG och IgA.

Hos råtta 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 råtta sågs minskad livsduglighet hos avkomman vid doser som var toxiska för mödrarna.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa

Laktosmonohydrat

Natriumlaurilsulfat

Hypromellos 2910

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos 2910

Titandioxid (E 171)

Makrogol 400

Gul järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Krossade tabletter

Krossade Rivaroxaban Aristo-tabletter är stabila i vatten och äppelmos i upp till 2 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Transparenta PVC/PVDC aluminiumblister i kartonger.

Förpackningsstorlek på 20, 28, 45, 56 eller 196 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 Aristo-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, 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

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlin
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

59425

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2020-11-23/2025-08-25

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-01-08