

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Rivaroxaban Zentiva 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg rivaroxaban.

Hjälpämne med känd effekt

Varje filmdragerad tablett innehåller cirka 217 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett

Rödbrun, rund, bikonvex filmdragerad tablett, cirka 11 mm i diameter, präglade med ”20” 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.)

Pediatrik 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 administreringssätt

Dosering

Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna

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

Rivaroxaban Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva 10 mg en gång dagligen, ska Rivaroxaban Zentiva 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

Om en dos glöms under behandlingsfasen med 15 mg två gånger dagligen (dag 1 - 21) ska patienten ta Rivaroxaban Zentiva omedelbart för att säkerställa intag av 30 mg Rivaroxaban Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva 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 produktresumén till 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 Zentiva

- Förebyggande av stroke och systemisk embolism:
VKA-behandling ska avslutas och behandling med Rivaroxaban Zentiva 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 Zentiva påbörjas när INR är $\leq 2,5$.
Då patienter byter från VKA till Rivaroxaban Zentiva kommer INR-värdet att vara falskt förhöjt efter intag av Rivaroxaban Zentiva. INR är inte en valid metod för att bestämma den antikoagulatoriska effekten av Rivaroxaban Zentiva och ska därför inte användas (se avsnitt 4.5).

Byte från Rivaroxaban Zentiva till vitamin K-antagonister (VKA)

Det finns en risk för otillräcklig antikoagulation vid byte från Rivaroxaban Zentiva till VKA. Kontinuerlig adekvat antikoagulation måste säkerställas vid varje byte till ett alternativt antikoagulantium. Det bör noteras att Rivaroxaban Zentiva kan bidra till ett förhöjt INR-värde. Hos patienter som byter från Rivaroxaban Zentiva 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-bestämmning. Så länge patienten står på både Rivaroxaban Zentiva och VKA bör INR inte testas tidigare än 24 timmar efter den föregående dosen av Rivaroxaban Zentiva, men före nästa dos. När behandling med Rivaroxaban Zentiva 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 Zentiva till VKA ska fortsätta med Rivaroxaban Zentiva i 48 timmar efter den första dosen VKA. Efter 2 dagars samtidig administrering ska ett INR-värde kontrolleras före nästa planerade dos Rivaroxaban Zentiva. Det rekommenderas att fortsätta med samtidig administrering av Rivaroxaban Zentiva och VKA tills INR är $\geq 2,0$. När behandling med Rivaroxaban Zentiva 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 Zentiva

För vuxna och pediatrika patienter som står på parenterala antikoagulantia, upphör med parenterala antikoagulantia och börja med Rivaroxaban Zentiva 0 till 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 Zentiva till parenterala antikoagulantia

Avbryt behandling med Rivaroxaban Zentiva och ge den första dosen av parenteralt antikoagulantium vid den tidpunkt då nästa dos Rivaroxaban Zentiva 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 Zentiva ska därför 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: 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).

Pediatrik 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 eller kraftigt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet <50 ml/min/1,73 m²): Rivaroxaban Zentiva rekommenderas inte eftersom inga kliniska data finns tillgängliga (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Rivaroxaban Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva 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 Zentiva 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).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för rivaroxaban 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 Zentiva 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 Zentiva-tabletten krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis före användning och administreras oralt. Efter administrering av krossade Rivaroxaban Zentiva 20 mg filmdragerade tabletter ska föda omedelbart ges.

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

Barn och ungdomar som väger över 50 kg

Rivaroxaban Zentiva 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 dosen på 20 mg rivaroxaban, kan detta erhållas genom att 20 mg-tabletten krossas och blandas med vatten eller äppelmos omedelbart före användning och administreras oralt.

Den krossade tabletten kan ges via en nasogastrisk sond eller 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.

Skada 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 Zentiva observeras noggrant med avseende på tecken på blödning.

Vid tillstånd med ökad blödningsrisk bör rivaroxaban användas med försiktighet. Administrering av Rivaroxaban Zentiva bör avbrytas om svår blödning uppstår (se avsnitt 4.9).

I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (dvs. 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 Zentiva ska användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15 - 29 ml/min. Användning av rivaroxaban hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Rivaroxaban Zentiva bör användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion som samtidigt får andra läkemedel som ökar plasmakoncentrationen av rivaroxaban (se avsnitt 4.5).

Rivaroxaban Zentiva 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 Zentiva 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 CYP 3A4 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 blödningsrubbningsr
- 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. Behandling med Rivaroxaban Zentiva 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 antikoagulant, 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 icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI med stentinsättning

Kliniska data finns tillgängliga från en interventionsstudie med primärt mål att undersöka säkerheten hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI med stentinsättning. 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 Zentiva 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 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 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 och ska vägas mot behovet av en diagnostisk procedur. För borttagning av en epiduralkateter ska, baserat på de generella farmakokinetiska egenskaperna, minst 2 halveringstider förlöpa efter den sista administreringen av rivaroxaban d.v.s. minst 18 timmar för yngre vuxna patienter och 26 timmar för äldre patienter (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. 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 Zentiva 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 Zentiva 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. kraftigautslag som sprider sig, med eller utan blåsbildning), eller vid något annat tecken på överkänslighet i samband med mukosala lesioner.

Hjälpämnen

Rivaroxaban Zentiva 20 mg innehåller laktos och natrium.

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, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Omfattningen av interaktioner i den pediatriiska populationen är okänd. Nedanstående interaktionsdata erhöles från vuxna och varningarna i avsnitt 4.4 ska tas med i beräkning för den pediatriiska 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 Zentiva 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 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 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 medicinerings av patienter från vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0 till 3,0) till rivaroxaban (20 mg) eller från rivaroxaban (20 mg) till warfarin (INR 2,0 till 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 medicinerings 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 medicinerings 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 Zentiva 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 Zentiva 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-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 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 (se också avsnitt 4.4 och "Beskrivning av utvalda biverkningar" nedan) (tabell 2). 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 tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6,8 % av patienter	5,9 % av patienter
Förebyggande av venös tromboembolism 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 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 två fas III-studie

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			
Blodkärl				
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)		
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 menorrhagi ^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 och provtagningar				
	Förhöjt LDH ^A , förhöjt lipas ^A , förhöjt amylas ^A			
Skador, 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.

Pediatrisk 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:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

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 (se produktresumén 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 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. Hämmning 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 hämmning 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 dagnivå (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 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).

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 att 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 till 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 till 3,0) i

genomsnitt 55% av tiden (median 58%, interkvartilintervall 43 till 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: Effektnresultat 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 patientår)	Warfarin titrerat till ett målvärde för INR på 2,5 (terapeutiskt intervall 2,0-3,0) Incidens (100 patientår)	Riskkvot (95 % konfidensintervall) 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 patientår)	Warfarin titrerat till ett målvärde för INR på 2,5 (terapeutiskt intervall 2,0-3,0) Incidens (100 patientår)	Riskkvot (95 % konfidensintervall) 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 stentinläggning

En randomiserad, öppen, -multicenterstudie (Pioneer AF-PCI) har genomförts på 2124 patienter med

icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgick PCI med stentläggning för kranskärlssjukdom 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 acetylsalisylsyra [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 säkerhetsmålet, 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 rivaroxaban 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 till 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 förebyggande av återkommande venös tromboembolism		
Behandlingsdos	Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen	Rivaroxaban 10 mg en gång dagligen	ASA 100 mg en gång dagligen
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 (0,0 %)	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.

Pediatrisk population

Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatriska patienter

Sammanlagt 727 barn med bekräftad akut VTE, varav 528 fick rivaroxaban, studerades i 6 obblindade pediatriska 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, obblindad klinisk multicenterstudie med 500 pediatriska 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 säkerhetsresultat bedömdes 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: Effektnresultat I slutet av huvudbehandlingsperioden

Händelse	Rivaroxaban N=335*	Jämförelseläkemedel 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*	Jämförelseläkemedel 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). 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.

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

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 å 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 rivaroxaban 20 mg 66 % på fastande mage. När rivaroxaban 20 mg 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 doser på 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.

Pediatrisk 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 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 ökningsgrader 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 timmar efter	171	241,5 (105 - 484)	24	229,7 (91,5 - 777)				
20-24 timmar 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 timmar efter	36	145,4 (46,0 - 343)	38	171,8 (70,7 - 438)	2	n.c.		
10-16 timmar 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	Födsel - <2 år	N	0,5 - <2 år	N	Födsel - <0,5 år
0.5-3 timmar 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 timmar efter	3	33,2 (18,7 - 99,7)	23	18,7 (10,1 - 36,5)	12	21,4 (10,5 - 65,6)	11	16,1 (1,03 - 33,6)

o.d. = 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 (hämmning 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 Emax –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 fastställts 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
Cellulosa, mikrokristallin
Kroskarmellosnatrium
Hypromellos
Natriumlaurilsulfat
Magnesiumstearat

Filmdragering

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

De filmdragerade tabletter är förpackade i PVC/Alu blister.

Förpackningsstorlek: 10, 14, 28, 30, 50, 98 och 100 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 gastrisk näringssond efter att sondens placering i magsäcken bekräftats. Sonden ska därefter spolas med vatten. Rivaroxabanabsorptionen är beroende av frisättningsställe, och 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 20 mg rivaroxaban-tablett ska dosen omedelbart följas av sondmatning.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130,
102 37 Prag 10,
Tjeckien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

65231

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-01-15

Datum för den senaste förnyelsen: 2024-11-18

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-06-26