

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg rivaroksaban.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 19,24 mg laktose (som monodrat), se pkt. 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Lysegule til gule, filmdrasjerte, runde, bikonvekse tabletter med avfaset kant (diameter 5,4 mm) merket med "RX" på den ene siden av tablett og "1" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Anbefalt dose er 2,5 mg to ganger daglig.

- Akutt koronarsyndrom

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

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

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

- Koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom

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

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

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

- Akutt koronarsyndrom, koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom

Samtidig administrering med platehemmende behandling

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

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

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

Glemt dose

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

Overgang fra vitamin K-antagonister (VKA) til Rivaroxaban Viatris

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

Overgang fra Rivaroxaban Viatris til vitamin K-antagonister (VKA)

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

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

Overgang fra parenterale antikoagulanter til Rivaroxaban Viatris

Hos pasienter som samtidig får en parenteral antikoagulant, seponeres den parenterale antikoagulant og Rivaroxaban Viatris gis 0-2 timer før den neste planlagte dosen av det parenterale legemidlet (f.eks. lavmolekylært heparin) skulle vært gitt, eller når et kontinuerlig administrert parenteralt legemiddel seponeres (f.eks. intravenøst ufraksjonert heparin).

Overgang fra Rivaroxaban Viatris til parenterale antikoagulanter

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

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

Viatrix skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Bruk hos pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

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

Nedsatt leverfunksjon

Rivaroxaban Viatrix er kontraindisert hos pasienter med leversykdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkludert cirrhosepasienter med Child Pugh B og C (se pkt. 4.3 og 5.2).

Eldre

Ingen dosejustering (se pkt. 4.4 og 5.2)

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

Kroppsvekt

Ingen dosejustering (se pkt. 4.4 og 5.2)

Kjønn

Ingen dosejustering (se pkt. 5.2)

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Rivaroxaban Viatrix 2,5 mg tabletter hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Rivaroxaban Viatrix 2,5 mg tabletter anbefales derfor ikke til barn under 18 år.

Administrasjonsmåte

Rivaroxaban Viatrix er til oral bruk.

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

Knuste tabletter

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

De knuste Rivaroxaban Viatrix-tablettene kan også gis via magesonde (se pkt. 5.2 og 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

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

Aktiv klinisk signifikant blødning.

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

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

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

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

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

Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

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

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

Blødningsrisiko

Som med andre antikoagulanter, skal pasienter som bruker Rivaroxaban Viatris observeres nøye for tegn på blødning. Det er anbefalt å bruke det med forsiktighet ved tilstander med økt risiko for blødning.

Administrering av Rivaroxaban Viatris skal avbrytes dersom det oppstår alvorlig blødning (se pkt. 4.9).

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

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

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

Selv om behandling med rivaroksaban ikke krever rutinemessig overvåking av eksponering, kan rivaroksabannivåer målt ved hjelp av kalibrerte kvantitative anti-faktor Xa-tester være nyttige i unntakstilfeller der kunnskap om rivaroksabaneksponering kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser, f.eks. ved overdosering og hastekirurgi (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt) kan plasmanivået av rivaroksaban være signifikant forhøyet (gjennomsnittlig 1,6 ganger), noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Rivaroxaban Viatris må brukes med forsiktighet hos pasienter med kreatininclearance 15-29 ml/minutt. Bruk hos pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt anbefales ikke (se pkt. 4.2 og 5.2).

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

Interaksjon med andre legemidler

Bruk av Rivaroxaban Viatris anbefales ikke hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med azolantimykotika (som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) eller HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir). Disse virkestoffene er kraftige hemmere av både CYP3A4 og P-gp og kan derfor føre til en klinisk relevant økning (gjennomsnittlig 2,6 ganger) i plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban, og dermed økt blødningsrisiko (se pkt. 4.5).

Det må utvises forsiktighet ved samtidig behandling med legemidler som påvirker hemostasen, f.eks. ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), acetylsalisylsyre (ASA) og blodplateaggregasjonshemmere eller selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI). Til pasienter med risiko for ulcerøs gastrointestinal sykdom kan passende profylaktisk behandling vurderes (se pkt. 4.5 og 5.1).

Pasienter behandlet med Rivaroxaban Viatris og blodplatehemmere samt klopidogrel/tiklopidin bør kun få samtidig behandling med NSAIDs dersom nytten er større enn risikoen for blødninger.

Andre risikofaktorer for blødning

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

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

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

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

Pasienter med kreft

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

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

Pasienter med kunstige klaffer

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

Pasienter med antifosfolipid syndrom

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

Pasienter med tidligere slag og/eller TIA

Pasienter med akutt koronarsyndrom

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

Pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom

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

Spinal-/epiduralanestesi eller -punksjon

Når nevroaksial anestesi (spinal-/epiduralanestesi) eller spinal-/epiduralpunksjon brukes, har pasienter som behandles med antitrombotiske midler til forebygging av tromboemboliske komplikasjoner, risiko for å utvikle epiduralt eller spinalt hematoma som kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Risikoen for slike hendelser kan øke ved postoperativ bruk av inneliggende epiduralkatetre eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen. Risikoen kan også øke ved traumatisk eller gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasientene må overvåkes hyppig med tanke på tegn og symptomer på nedsatt nevrologisk funksjon (f.eks. nummenhet eller svakhet i beina, tarm- eller blæredysfunksjon). Ved nevrologisk utfall er rask diagnostisering og behandling nødvendig. Før nevroaksial intervensjon må legen veie de potensielle fordelene opp mot risiko hos antikoagulerende pasienter og hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse. I slike situasjoner er det ingen klinisk erfaring med bruk av Rivaroxaban Viatris 2,5 mg og blodplatehemmere. Blodplateaggregasjonshemmere skal seponeres som anbefalt i preparatomtalen. For å redusere mulig risiko for blødninger som er forbundet med samtidig bruk av rivaroxaban og nevroaksial anestesi (epidural/spinal) eller spinalpunksjon, bør det tas hensyn til den farmakokinetiske profilen for rivaroxaban. Innsetting og uttak av et epiduralkateter eller lumbalpunksjon utføres helst når antikoagulanteffekten for rivaroxaban er beregnet å være lav (se pkt. 5.2). Det eksakte tidspunktet for å oppnå en tilstrekkelig lav antikoagulanteffekt hos hver enkelt pasient er imidlertid ukjent.

Doseringsanbefalinger før og etter invasive prosedyrer og kirurgiske inngrep

Dersom det er behov for en invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep bør behandlingen med Rivaroxaban Viatris 2,5 mg avbrytes minst 12 timer før inngrepet, dersom dette er mulig og basert på en klinisk vurdering av legen. Dersom pasienten skal gjennomgå elektiv kirurgi og antiblodplateeffekt ikke er ønsket, skal blodplateaggregasjonshemmere seponeres som anvist i preparatomtalen. Dersom inngrepet ikke kan utsettes, skal økt blødningsrisiko vurderes mot behovet for rask utførelse av inngrepet.

Rivaroxaban Viatris bør gjenopptas så snart som mulig etter invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep, dersom den kliniske situasjonen tillater dette og tilstrekkelig hemostase er etablert, noe som bestemmes av behandelende lege (se pkt. 5.2).

Eldre pasienter

Blødningsrisiko kan øke med økende alder (se pkt. 5.1 og 5.2).

Hudreaksjoner

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

Informasjon om hjelpestoffer

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

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. doseenheter, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

CYP3A4- og P-gp-hemmere

Samtidig administrering av rivaroksaban og ketokonazol (400 mg én gang daglig) eller ritonavir (600 mg to ganger daglig) økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC 2,6/2,5 ganger, og økte rivaroksabans gjennomsnittlige C_{max} med 1,7/1,6 ganger med signifikante økninger i farmakodynamiske effekter, noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Bruk av Rivaroxaban Viatris anbefales derfor ikke hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med azolantimykotika som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol eller HIV-proteasehemmere. Disse virkestoffene er sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp (se pkt. 4.4).

Virkestoffer som er sterke hemmere av bare én av rivaroksabans eliminasjonsveier, enten CYP3A4 eller P-gp, forventes å øke plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban i mindre grad. Klaritromycin (500 mg 2 ganger daglig) f.eks., vurdert som en sterk hemmer av CYP3A4 og en moderat hemmer av P-gp, økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 1,5 ganger og C_{max} med 1,4 ganger. Interaksjonen med klaritromycin er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter. (Vedrørende pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 4.4).

Erytromycin (500 mg tre ganger daglig), som er en moderat hemmer av CYP3A4 og P-gp, økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC og C_{max} med 1,3 ganger. Interaksjonen med erytromycin er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter.

Hos personer med lett nedsatt nyrefunksjon økte erytromycin (500 mg tre ganger daglig) rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 1,8 ganger og C_{max} med 1,6 ganger sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Hos personer med moderat nedsatt nyrefunksjon økte erytromycin rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 2,0 ganger og C_{max} med 1,6 ganger sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Effekten av erytromycin er additiv til nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Flukonazol (400 mg én gang daglig), som regnes som en moderat hemmer av CYP3A4, økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 1,4 ganger og gjennomsnittlige C_{max} med 1,3 ganger. Interaksjonen med flukonazol er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter. (Se pkt. 4.4 for pasienter med nedsatt nyrefunksjon).

Da det foreligger begrensede kliniske data for dronedaron, bør samtidig administrering med rivaroksaban unngås.

Antikoagulanter

Etter samtidig administrering av enoksaparin (40 mg enkeltdose) og rivaroksaban (10 mg enkeltdose), ble det observert en additiv effekt på anti-faktor Xa-aktiviteten uten noen tilleggseffekter på koagulasjonsprøver (PT, aPTT). Enoksaparin påvirket ikke rivaroksabans farmakokinetikk.

På grunn av den økte blødningsrisikoen må det utvises forsiktighet hvis pasienten samtidig behandles med andre antikoagulanter (se pkt. 4.3 og 4.4).

NSAIDs/blodplateaggregasjonshemmere

Det er ikke sett klinisk relevant forlengelse av blødningstiden etter samtidig administrering av rivaroksaban (15 mg) og 500 mg naproksen. Enkelte personer kan imidlertid ha en mer uttalt farmakodynamisk respons. Det er ikke sett klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ved samtidig administrering av rivaroksaban og 500 mg acetylsalisylsyre (ASA).

Klopidogrel (300 mg initialdose etterfulgt av 75 mg vedlikeholdsdose) viste ingen farmakokinetisk interaksjon med rivaroksaban (15 mg), men i en undergruppe av pasienter ble det observert en relevant

økning i blødningstiden som ikke var forbundet med blodplateaggregasjon, P-selektin- eller GPIIb/IIIa-reseptornivåer.

Det må utvises forsiktighet hvis pasienten samtidig behandles med NSAIDs (inkludert acetylsalisylsyre) og blodplateaggregasjonshemmere, da disse legemidlene vanligvis øker blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

SSRI/SNRI

Som for andre antikoagulantia, finnes det en mulighet for at pasienter har økt risiko for blødninger ved samtidig bruk av SSRI eller SNRI, på grunn av effekten disse er rapportert å ha på blodplater. Ved samtidig bruk i det kliniske studie-programmet for rivaroksaban, ble numerisk høyere frekvens av alvorlige og ikke-alvorlige, klinisk relevante blødninger observert i alle behandlingsgruppene.

Warfarin

Hos pasienter som går over fra vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0-3,0) til rivaroksaban (20 mg) eller fra rivaroksaban (20 mg) til warfarin (INR 2,0-3,0) økte protrombintid/INR (Neoplastin) mer enn additivt (individuelle INR-verdier inntil 12 kan observeres), mens effekter på aPTT, hemming av faktor Xa-aktivitet og endogent trombinpotensial var additive.

Dersom det er behov for å teste de farmakodynamiske effektene av rivaroksaban i overgangsperioden kan anti-faktor Xa-aktivitet, PiCT (prothrombinase-induced clotting time) og HepTest brukes, da disse testene ikke påvirkes av warfarin. På den fjerde dagen etter siste warfarindose, viste alle testene (inkludert PT, aPTT, hemming av faktor Xa-aktivitet og ETP) kun effekten av rivaroksaban.

Dersom det er ønskelig å teste de farmakodynamiske effektene av warfarin i overgangsperioden, kan INR-målinger benyttes ved C_{trough} for rivaroksaban (24 timer etter forrige inntak av rivaroksaban), da denne testen påvirkes minimalt av rivaroksaban ved dette tidspunktet.

Ingen farmakokinetisk interaksjon er observert mellom warfarin og rivaroksaban.

CYP3A4-indusere

Samtidig administrering av rivaroksaban og den sterke CYP3A4-induseren rifampicin førte til en reduksjon på ca. 50 % i rivaroksabans gjennomsnittlige AUC, med parallelle reduksjoner i farmakodynamiske effekter. Samtidig bruk av rivaroksaban og andre sterke CYP3A4-indusere (f.eks. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller prikkperikum (*Hypericum perforatum*)) kan også føre til redusert plasmakonsentrasjon av rivaroksaban. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-indusere bør derfor unngås med mindre pasienten overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på trombose.

Annen samtidig behandling

Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ble observert da rivaroksaban ble gitt samtidig med midazolam (substrat for CYP3A4), digoksin (substrat for P-gp), atorvastatin (substrat for CYP3A4 og P-gp) eller omeprazol (protonpumpehemmer). Rivaroksaban verken hemmer eller induserer viktige CYP-isoformer som CYP3A4.

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

Laboratorieparametere

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerhet og effekt av Rivaroxaban Viatrix har ikke blitt fastslått hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). På grunn av mulige reproduksjonstoksiske effekter, blødningsrisiko og funn som viser at rivaroksaban passerer placenten, er Rivaroxaban Viatrix kontraindisert hos gravide (se pkt. 4.3).

Kvinner i fertil alder bør unngå å bli gravide under behandling med rivaroksaban.

Amming

Sikkerhet og effekt av Rivaroxaban Viatrix har ikke blitt fastslått hos kvinner som ammer. Data fra dyr indikerer at rivaroksaban utskilles i morsmelk. Rivaroxaban Viatrix er derfor kontraindisert hos kvinner som

ammer (se pkt. 4.3). Det må derfor tas en beslutning hvorvidt amming skal avbrytes eller om pasienten skal avslutte/avstå fra behandling.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

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

Indikasjon	Antall pasienter*	Total døgndose	Maksimal behandlingsvarighet
Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi	6097	10 mg	39 dager
Forebygging av VTE hos klinisk syke pasienter	3997	10 mg	39 dager
Behandling av dyp venetrombose (DVT), lungeemboli (LE) og forebygging av tilbakefall	6790	Dag 1-21: 30 mg Dag 22 osv.: 20 mg Etter minst 6 måneder: 10 mg eller 20 mg	21 måneder
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos nyfødte født på termin, og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	329	Dose justert etter kroppsvekt for å oppnå en tilsvarende eksponering som det som er observert hos voksne behandlet for DVT med 20 mg rivaroksaban én gang daglig	12 måneder
Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	7750	20 mg	41 måneder
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	10 225	Henholdsvis 5 mg eller 10 mg administrert samtidig med enten ASA eller ASA samt klopidogrel eller tiklopidin	31 måneder
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom	18 244	5 mg administrert samtidig med ASA eller 10 mg alene	47 måneder
	3256**	5 mg administrert samtidig med ASA	42 måneder

* Pasienter som er eksponert for minst én dose rivaroksaban

** Fra VOYAGER PAD-studien

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

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

Indikasjon	Enhver blødning	Anemi
Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi	6,8 % av pasientene	5,9 % av pasientene
Forebygging av venøs tromboembolisme hos klinisk syke pasienter	12,6 % av pasientene	2,1 % av pasientene
Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall	23 % av pasientene	1,6 % av pasientene
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos nyfødte født på termin, og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	39,5 % av pasientene	4,6 % av pasientene
Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	28 per 100 pasientår	2,5 per 100 pasientår
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	22 per 100 pasientår	1,4 per 100 pasientår
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom	6,7 per 100 pasientår	0,15 per 100 pasientår**
	8,38 per 100 pasientår [#]	0,74 per 100 pasientår*** [#]

* For alle rivaroksabanstudiene ble alle blødningsepisoder registrert, rapportert og vurdert.

** I COMPASS-studien er det en lav forekomst av anemi, fordi det er brukt en selektiv tilnærming til registrering av bivirkninger.

*** En selektiv tilnærming til bivirkningsregistrering ble brukt

Fra VOYAGER PAD-studien

Bivirkningstabell

Frekvensene for bivirkningene som er rapportert med rivaroksaban hos voksne og pediatriske pasienter, er oppsummert i tabell 3 etter organklasser (MedDRA) og etter frekvens.

Frekvenser er definert som:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

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

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
Anemi (inkl. respektive laboratorieparametere)	Trombocytose (inkl. økt blodplattetall) ^A , trombocytopeni			
Forstyrrelser i immunsystemet				
	Allergisk reaksjon, allergisk dermatitt, angioødem og		Anafylaktiske reaksjoner, inkludert	

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

Blødninger i urogenitaltraktus (inkl. hematuri og menoragi ^B), nedsatt nyrefunksjon (inkl. forhøyet kreatinin i blod, forhøyet urea i blod)				Nyresvikt/akutt nyresvikt sekundært til en blødning som er tilstrekkelig til å forårsake hypoperfusjon, antikoagulantrelatert nefropati
---	--	--	--	---

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
Feber ^A , perifert ødem, nedsatt generell styrke og energi (inkl. fatigue, asteni)	Uvelhet (inkl. sykdomsfølelse)	Lokalt ødem ^A		
Undersøkelser				
	Forhøyet LDH ^A , forhøyet lipase ^A , forhøyet amylase ^A			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer				
Blødning etter inngrep (inkl. postoperativ anemi og blødning fra sår), kontusjon, sårsekresjon ^A		Vaskulær pseudoanerisme ^C		

- A: Observert ved forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- og kneprotesekirurgi
- B: Observert som svært vanlig ved behandling av dyp venetrombose, lungeemboli og forebygging av tilbakefall hos kvinner <55 år
- C: Observert som mindre vanlige ved forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom (etter perkutan koronarintervensjon)
- * En forhåndsspesifisert selektiv tilnærming til bivirkningsregistreringen ble brukt i utvalgte fase III-studier. Forekomsten av bivirkninger økte ikke og ingen nye bivirkninger ble identifisert etter analyse av disse studiene.

Beskrivelse av enkelte bivirkninger

På grunn den farmakologiske virkningsmekanismen kan bruk av Rivaroxaban Viatrix være forbundet med økt risiko for skjult eller synlig blødning fra alt vev eller organer, noe som kan føre til posthemoragisk anemi. Tegn, symptomer og alvorlighetsgrad (inkludert dødelig utgang) vil variere i forhold til lokalisering, grad eller omfang av blødningen og/eller anemien (se pkt. 4.9 "Behandling av blødninger"). I de kliniske studiene var blødninger i slimhinner (dvs. epistaksis, gingival-, gastrointestinal-, og urogenitalblødninger, inkludert unormale vaginalblødninger eller økte menstruasjonsblødninger) og anemi hyppigere ved langtidsbehandling med rivaroxaban enn ved VKA-behandling. I tillegg til egnet klinisk overvåking kan derfor laboratorietesting av hemoglobin/hematokrit være nyttig for å oppdage skjulte blødninger og fastslå klinisk relevans av synlige blødninger, der dette anses som hensiktsmessig. Blødningsrisikoen kan være økt hos visse pasientgrupper, f.eks. pasienter med ukontrollert alvorlig arteriell hypertensjon og/eller ved samtidig behandling som påvirker hemostasen (se pkt 4.4 "Blødningsrisiko"). Menstruasjonsblødninger kan øke og/eller bli forlenget. Blødningskomplikasjoner kan manifesteres som svakhet, blekhet, svimmelhet, hodepine eller uforklarlig hevelse, dyspné og uforklarlig sjokk. I noen tilfeller er symptomer på hjerteiskemi som brystmerter eller angina pectoris observert som en konsekvens av anemi.

Kjente komplikasjoner sekundært til alvorlig blødning, slik som kompartmentsyndrom og nyresvikt pga. hypoperfusjon, eller antikoagulantrelatert nefropati er rapportert for Rivaroxaban Viatrix. Det må derfor tas hensyn til muligheten for blødning ved evaluering av tilstanden til enhver antikoagulert pasient.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Sjeldne tilfeller av overdoser opptil 1960 mg er rapportert. I tilfeller av overdosering skal pasienten overvåkes nøye for blødningskomplikasjoner eller andre bivirkninger (se pkt. «Behandling av blødninger»). Pga. begrenset absorpsjon forventes maksimal effekt og ingen ytterligere økning i gjennomsnittlig

plasmaeksposering ved supratherapeutiske doser på 50 mg rivaroksaban eller høyere. Et spesifikt reverseringsmiddel (andeksanet alfa) som motvirker rivaroksabans farmakodynamiske effekter er tilgjengelig (se preparatomtalen for andeksanet alfa).
Bruk av medisinsk kull for å redusere absorpsjonen ved overdosering med rivaroksaban kan overveies.

Behandling av blødninger

Dersom en blødningskomplikasjon oppstår hos en pasient som får rivaroksaban, skal neste administrering av rivaroksaban utsettes eller behandlingen seponeres, etter behov. Rivaroksaban har en halveringstid på ca. 5-13 timer (se pkt. 5.2). Behandling skal tilpasses individuelt ut fra alvorlighetsgrad og lokalisering av blødningen. Egnede symptomatiske behandling kan brukes ved behov, f.eks. mekanisk kompresjon (f.eks. ved alvorlig epistaksis), kirurgiske prosedyrer for blødningskontroll, væskebehandling og hemodynamisk støtte, blodprodukter (pakkede røde blodceller eller ferskfrosset plasma, avhengig av anemi eller koagulopati) eller blodplater.

Hvis blødningen ikke kan kontrolleres med tiltakene nevnt ovenfor bør administrering av enten et spesifikt reverseringsmiddel for faktor Xa-hemmere (andeksanet alfa) som motvirker rivaroksabans farmakodynamiske effekter, eller en spesifikk prokoagulant som f.eks. protrombinkomplekskonsentrat (PCC), aktivert protrombinkomplekskonsentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa), vurderes. Det er imidlertid svært lite klinisk erfaring med bruk av disse legemidlene hos personer som får rivaroksaban. Anbefalingen er også basert på begrensede prekliniske data. Gjentatt dosering av rekombinant faktor VIIa skal vurderes og titreres avhengig av forbedringer i blødningsstatus. Avhengig av tilgjengelighet lokalt, bør konsultasjon med koaguleringssekspert vurderes ved større blødninger (se pkt. 5.1).

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamiske effekter

Hos mennesker er det observert en doseavhengig hemming av faktor Xa-aktiviteten. Protrombintid (PT) påvirkes doseavhengig av rivaroksaban nøyre korrelert til plasmakonsentrasjoner (r -verdi = 0,98) når Neoplastin brukes til analysen. Andre reagenser vil gi annet resultat. PT skal avleses i løpet av sekunder, fordi INR kun er kalibrert og validert for kumariner, og ikke kan brukes til andre antikoagulanter. I en klinisk farmakologisk studie ble farmakodynamikken ved reversering av rivaroksaban undersøkt hos friske frivillige voksne ($n = 22$) ved å vurdere effektene av enkelt-doser (50 IE/kg) av to ulike typer PCC, en PCC med 3 faktorer (faktorene II, IX og X) og en PCC med 4 faktorer (faktorene II, VII, IX og X). PCC med 3 faktorer reduserte gjennomsnittlig PT-verdier for neoplastin med ca. 1,0 sekund i løpet av 30 minutter, sammenlignet med en reduksjon på ca. 3,5 sekunder for PCC med 4 faktorer. I motsetning til dette hadde PCC med 3 faktorer en større og raskere total effekt på reversering av endringene i dannelsen av endogent trombin, sammenlignet med PCC med 4 faktorer (se pkt. 4.9).

Aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) og Heptest er også doseavhengig forlenget, men anbefales imidlertid ikke til vurdering av den farmakodynamiske effekten av rivaroksaban. Koagulasjonsparametere

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

Klinisk effekt og sikkerhet

Akutt koronarsyndrom

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

Både regimer med 2,5 mg rivaroksaban to ganger daglig og 5 mg rivaroksaban to ganger daglig reduserte insidensen av kardiovaskulære hendelser ytterligere i forhold til standard platehemmende behandling. 2,5 mg to ganger daglig reduserte mortalitet og det er bevis for at den laveste dosen ga lavere blødningsrisiko. Derfor er 2,5 mg rivaroksaban to ganger daglig administrert sammen med acetylsalisylsyre alene eller med ASA samt klopidogrel eller tiklopidin anbefalt for å forebygge aterosklerotiske hendelser hos voksne pasienter etter en hendelse med akutt koronarsyndrom med forhøyede biomarkører for hjertet. I forhold til placebo reduserer rivaroksaban signifikant det primære sammensatte endepunktet for kardiovaskulær død, myokardinfarkt eller slag. Nytt ble vist ved en reduksjon i kardiovaskulær død og myokardinfarkt, som oppsto tidlig med en konstant behandlingseffekt gjennom hele behandlingsperioden (se tabell 4 og figur 1). Også det første sekundære endepunktet (alle dødsårsaker, myokardinfarkt eller slag) ble signifikant redusert. En retrospektiv tilleggsanalyse viste en signifikant nominell reduksjon av insidensraten for stenttrombose sammenlignet med placebo (se tabell 4). Insidensraten for det primære endepunktet for sikkerhet (større ikke-koronarby-passkirurgi (CABG)-relaterte blødningstilfeller, klassifisert etter TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)-kriteriene) var høyere hos pasienter behandlet med rivaroksaban enn hos pasienter som fikk placebo (se tabell 6). Insidensraten av blødningsepisoder med dødelig utfall, hypotensjon som krever behandling med intravenøse inotropiske legemidler og kirurgiske inngrep ved pågående blødning, var imidlertid balansert for rivaroksaban og placebo.

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

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

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

Studiepopulasjon	Pasienter med nylig akutt koronarsyndrom ^{a)}	
	Rivaroksaban 2,5 mg, to ganger daglig, N = 5114 n (%) Hazardratio (HR) (95 % KI) p-verdi ^{b)}	Placebo N = 5113 n (%)
Kardiovaskulær død, myokardinfarkt eller slag	313 (6,1 %) 0,84 (0,72, 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)

Alle dødsårsaker, myokardinfarkt eller slag	320 (6,3 %) 0,83 (0,72, 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Kardiovaskulær død,	94 (1,8 %) 0,66 (0,51, 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Alle dødsårsaker	103 (2,0 %) 0,68 (0,53, 0,87) p = 0,002**	153 (3,0 %)
Myokardinfarkt	205 (4,0 %) 0,90 (0,75, 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Slag	46 (0,9 %) 1,13 (0,74, 1,73) p = 0,562	41 (0,8 %)
Stenttrombose	61 (1,2 %) 0,70 (0,51, 0,97) p = 0,033**	87 (1,7 %)

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

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

* statistisk overlegen

** nominelt signifikant

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

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

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

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

** nominelt signifikant

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

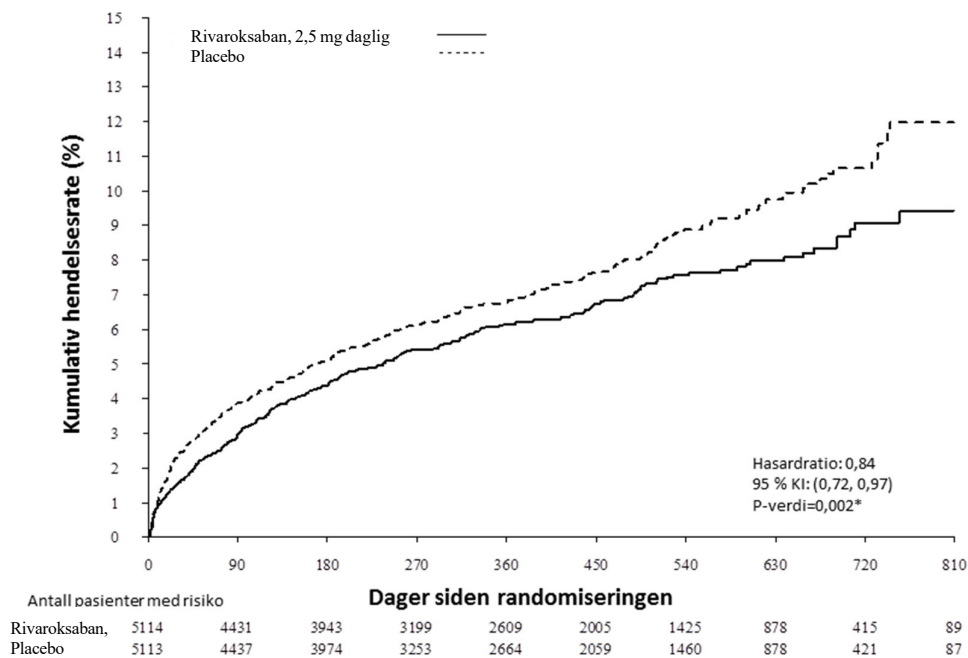
Studiepopulasjon	Pasienter med nylig akutt koronarsyndrom ^{a)}	
	Rivaroksaban 2,5 mg, to ganger daglig, N = 5115 n (%) HR (95 % KI) p-verdi ^{b)}	Placebo N = 5125 n (%)
Større ikke-CABG-relatert blødningstilfelle, klassifisert etter TIMI-kriteriene.	65 (1,3 %) 3,46 (2,08, 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4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

a) sikkerhetspopulasjon, som får behandling

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

* statistisk signifikant

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



Koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom

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

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

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

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

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

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

Det var en signifikant økning i det primære endepunktet for sikkerhet (alvorlige blødninger iht. modifiserte ISTH-kriterier) hos pasienter behandlet med rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig i kombinasjon med ASA 100 mg én gang daglig sammenlignet med pasienter som fikk ASA 100 mg (se tabell 8). For det primære endepunktet for effekt var observert nytte av rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig pluss ASA 100 mg én gang daglig HR = 0,89 (95 % KI: 0,7–1,1) hos pasienter ≥ 75 år (insidens: 6,3 % vs. 7,0 %) og HR = 0,70 (95 % KI: 0,6–0,8) hos pasienter <75 år (3,6 % vs. 5,0 %), sammenlignet med ASA 100 mg én gang daglig. For alvorlig blødning iht. modifiserte ISTH-kriterier var observert risikoøkning HR 2,12 (95 % KI: 1,5–3,0) hos pasienter ≥ 75 år (5,2 % vs. 2,5 %) og HR = 1,53 (95 % KI: 1,2–1,9) hos pasienter <75 år (2,6 % vs. 1,7 %).

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

Tabell 7 Effekteresultater fra fase III COMPASS

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

a) "intention to treat"-analysesett, primæranalyser

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

* Statistisk bedre effekt mht. reduksjon i det primære effektendepunktet. KI: konfidensintervall;

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

Tabell 8: Sikkerhetsresultater fra fase III COMPASS

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

- Blødning på operasjonsstedet som krever ny kirurgi (uten dødelig utfall, ikke i kritiske organer)	10 (0,1 %)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49;3,14) p = 0,65119
---	------------	-----------	---------------------------------

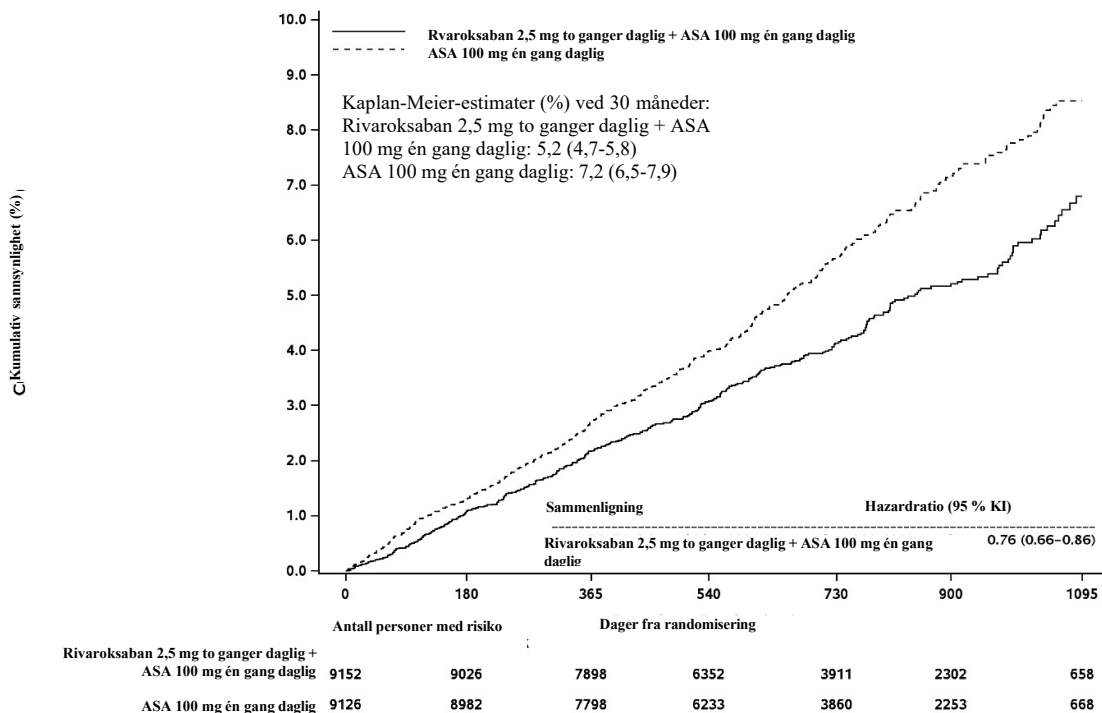
Studiepopulasjon	Pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom ^{a)}		
Behandlingsdose	Rivaroksaban 2,5 mg 2 ganger daglig i kombinasjon med ASA 100 mg én gang daglig, N = 9152 n (kumulativ risiko %)	ASA 100 mg én gang daglig N = 9126 n (kumulativ risiko %)	Hazardratio (95 % KI) p-verdi ^{b)}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

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

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

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

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



KI: konfidensintervall

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

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

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

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

Median tid fra indeksrevaskulariseringsprosedyre til studiestart var 5 dager i den totale befolkningen (6 dager etter kirurgi og 4 dager etter endovaskulær revaskularisering inkludert hybridprosedyrer). Totalt sett fikk 53,0 % av pasientene kortvarig grunnleggende behandling med klopidogrel med en median varighet på 31 dager. I henhold til studieprotokoll kunne studiebehandling påbegynnes så snart som mulig, men senest 10 dager etter en vellykket kvalifiserende revaskulariseringsprosedyre og når hemostase var sikret.

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

Tabell 9: Effektresultater fra fase III VOYAGER PAD

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

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

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

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

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

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

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

* Reduksjonen i effektutfallet var statistisk overlegent.

KI: konfidensintervall

Tabell 10: Sikkerhetsresultater fra fase III VOYAGER PAD

Studiepopulasjon	Pasienter med nylig revaskulariseringsprosedyre i underekstremitet på grunn av symptomatisk perifer arteriesykdom ^{a)}		
Behandlingsdose	Rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig i kombinasjon med ASA 100 mg én gang daglig N=3256 n (kumulativ risiko %) ^{b)}	ASA 100 mg én gang daglig N=3248 n (kumulativ risiko %) ^{b)}	Hazardratio (95 % KI) ^{c)} p-verdi ^{d)}
Større blødningstilfelle, klassifisert etter TIMI-kriteriene (CABG / ikke-CABG)	62 (1,9 %)	44 (1,4 %)	1,43 (0,97;2,10) p = 0,0695
- Blødning med dødelig utfall	6 (0,2 %)	6 (0,2 %)	1,02 (0,33;3,15)
- Intrakraniell blødning	13 (0,4 %)	17 (0,5 %)	0,78 (0,38;1,61)
- Synlig blødning forbundet med fall i Hb \geq 5 g/dl / Hct \geq 15 %	46 (1,4 %)	24 (0,7 %)	1,94 (1,18;3,17)
Alvorlig blødning iht. ISTH-kriterier	140 (4,3%)	100 (3,1 %)	1,42 (1,10;1,84) p = 0.0068
- Blødning med dødelig utfall	6 (0,2 %)	8 (0,2 %)	0,76 (0,26;2,19)
- Ikke-dødelig, kritisk organblødning	29 (0,9 %)	26 (0,8 %)	1,14 (0,67;1,93)
ISTH-klinisk relevant ikke-alvorlig blødning	246 (7,6 %)	139 (4,3 %)	1,81 (1,47;2,23)

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

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

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

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

Pasienter med koronar arteriesykdom og hjertesvikt

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

Pasientene måtte ha hatt symptomatisk hjertesvikt i minst 3 måneder og venstre ventrikkels ejsjonsfraksjon (LVEF) på \leq 40 % innen ett år etter inkludering i studien. Ved baseline var median ejsjonsfraksjon 34 % (IQR: 28 %-38 %) og 53 % av pasientene hadde NYHA klasse III eller IV.

Den primære effektanalysen (dversus sammensatt av dødelighet uansett årsak, myokardinfarkt eller slag) viste ingen signifikant forskjell mellom gruppen som fikk rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig og placebogruppen med HR=0,94 (95 % KI 0,84 – 1,05), p=0,270. For dødelighet uansett årsak var det ingen forskjell mellom rivaroksaban og placebo med hensyn til antall hendelser (hendelsesrate per 100 pasientår; 11,41 vs. 11,63, HR: 0,98; 95 % KI: 0,87 til 1,10; p=0,743). Hendelsesratene for myokardinfarkt per 100 pasientår (rivaroksaban vs placebo) var 2,08 vs. 2,52 (HR 0,83; 95 % KI: 0,63 til 1,08; p=0,165) og for slag var hendelsesratene per 100 pasientår 1,08 vs. 1,62 (HR: 0,66; 95 % KI: 0,47 til 0,95; p=0,023). Det viktigste resultatet med hensyn til sikkerhet (dversus sammensatt av fatal blødning eller blødning inn i et

kritisk kroppshulrom med potensial for varig funksjonsnedsettelse), forekom hos 18 (0,7 %) pasienter i behandlingsgruppen med rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig og hos 23 (0,9 %) pasienter i placebogruppen, henholdsvis (HR=0,80; 95 % KI 0,43 – 1,49; p=0,484). Det var en statistisk signifikant økning i henhold til ISTH for større blødninger i rivaroksabangruppen sammenlignet med placebo (hendelsesrate per 100 pasientår: 2,04 vs. 1,21, HR 1,68; 95 % KI: 1,18 til 2,39; p=0,003).

Hos pasienter med mild og moderat hjertesvikt, var behandlingseffektene for denne undergruppen i COMPASS-studien tilsvarende behandlingseffektene for hele studiepopulasjonen (se avsnittet «Koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom»).

Pasienter med høy risiko for trippel-positiv antifosfolipidsyndrom

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

Pediatrik populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Rivaroksabans farmakokinetikk er nærmest lineær opp til ca. 15 mg én gang daglig. Ved høyere doser rivaroksaban vises en oppløsningsbegrenset absorpsjon med nedsatt biotilgjengelighet og redusert absorpsjonshastighet ved økt dose. Dette er mer tydelig ved faste enn etter matinntak. Variasjonen i rivaroksabans farmakokinetikk er moderat med interindividuell variasjon (CV %) i området 30-40 %. Absorpsjon av rivaroksaban er avhengig av hvor i gastrointestinaltrakten det frigjøres. Sammenlignet med tabletter sees en reduksjon i AUC og C_{max} på henholdsvis 29 % og 56 % når rivaroksaban granulat frigjøres i proksimal tynntarm. Eksponeringen er ytterligere redusert når rivaroksaban frigjøres i distal tynntarm eller i oppadstigende tykktarm. Administrering av rivaroksaban utenfor magesekken bør derfor unngås da dette kan føre til redusert absorpsjon og tilsvarende redusert eksponering for rivaroksaban.

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon og eliminasjon

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

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

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

Spesielle populasjoner

Kjønn

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

Eldre

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

Forskjellige vekt kategorier

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

Interetniske forskjeller

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

Nedsatt leverfunksjon

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

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

Farmakokinetiske data hos pasienter

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

Forholdet farmakokinetikk/farmakodynamikk

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

Pediatrik populasjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Laktosemonohydrat

Krysskarmellosenatrium

Hypromellose

Natriumlaurylsulfat

Jernoksid, gult (E 172)

Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Polyvinylalkohol

Makrogol 3350

Talkum

Titandioksid (E 171)

Jernoksid, gult (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

Åpnet boks: 180 dager.

Knuste tabletter

Knuste rivaroksabantabletter er stabile i vann og i eplepuré i 2 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger av PVC/PVdC/aluminiumsfolie som inneholder 10, 28, 56, 60, 100 eller 196 filmdrasjerte tabletter eller perforerte endoseblister i esker med 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1 eller 90 × 1 filmdrasjerte tabletter.

Hvite HDPE-bokser med skrulokk av hvitt, ugjennomsiktig PP med forseglingsfolie av aluminium som inneholder 98, 100 eller 196 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Knuste tabletter

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

eksponering for virkestoffet. Enteral mating er ikke nødvendig umiddelbart etter administrering av tablettene på 2,5 mg.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1588/001 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 10 tabletter
EU/1/21/1588/002 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 28 tabletter
EU/1/21/1588/003 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 56 tabletter
EU/1/21/1588/004 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 60 tabletter
EU/1/21/1588/005 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 100 tabletter
EU/1/21/1588/006 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 196 tabletter

EU/1/21/1588/007 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 28 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/008 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 30 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/009 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 56 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/010 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 60 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/011 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 90 x 1 tabletter (endose)

EU/1/21/1588/012 boks (HDPE) 98 tabletter
EU/1/21/1588/013 boks (HDPE) 100 tabletter
EU/1/21/1588/014 boks (HDPE) 196 tabletter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12 november 2021

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Viatrix 10 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg rivaroksaban.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 19,24 mg laktose (som monohydrat), se pkt. 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Lyserosa til rosa, filmdrasjerte, runde, bikonvekse tabletter med avfaset kant (diameter 5,4 mm) merket med "RX" på den ene siden av tablett og "2" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

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

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

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

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

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

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

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

Anbefalt dose ved oppstart av behandling av akutt DVT eller LE er 15 mg to ganger daglig de første 3 ukene, deretter 20 mg én gang daglig ved fortsatt behandling og forebygging av tilbakevendende DVT og LE.

Kort behandlingsvarighet (minst 3 måneder) bør vurderes hos pasienter med DVT eller LE som fremkalles av alvorlige forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig stor operasjon eller traume). Lengre behandlingsvarighet

bør vurderes hos pasienter hvor DVT eller LE ikke har sammenheng med alvorlige, forbigående risikofaktorer, DVT eller LE uten utløsende faktorer eller en historie med tilbakevendende DVT eller LE.

Når forlenget forebygging av tilbakevendende DVT og LE er indisert (etter fullføring av minst 6 måneders behandling for DVT eller LE), er anbefalt dose 10 mg én gang daglig. Hos pasienter hvor risikoen for tilbakevendende DVT eller LE er ansett som høy, f.eks. hos de med kompliserte komorbiditeter eller som har utviklet tilbakevendende DVT eller LE ved forlenget forebygging med Rivaroxaban Viatrix 10 mg én gang daglig, bør en dose på Rivaroxaban Viatrix 20 mg én gang daglig vurderes.

Behandlingsvarighet og valg av dose bør bestemmes individuelt etter nøye vurdering av behandlingens nytte veid mot risiko for blødninger (se pkt. 4.4).

	Tidsperiode	Doseringsplan	Total daglig dose
Behandling og forebygging av tilbakevendende DVT og LE	Dag 1-21	15 mg to ganger daglig	30 mg
	Fra og med dag 22	20 mg én gang daglig	20 mg
Forebygging av tilbakevendende DVT og LE	Etter fullføring av minst 6 måneders behandling for DVT eller LE	10 mg én gang daglig eller 20 mg én gang daglig	10 mg eller 20 mg

For å lette overgangen fra dosering med 15 mg til 20 mg etter dag 21, finnes det en 4-ukers startpakning med Rivaroxaban Viatrix til behandling av DVT/LE.

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

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

Overgang fra vitamin K-antagonister (VKA) til Rivaroxaban Viatrix

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

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

Overgang fra Rivaroxaban Viatrix til vitamin K-antagonister (VKA)

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

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

Overgang fra parenterale antikoagulanter til Rivaroxaban Viatrix

Hos pasienter som samtidig får en parenteral antikoagulant, seponeres den parenterale antikoagulant og Rivaroxaban Viatrix gis 0-2 timer før den neste planlagte dosen av det parenterale legemidlet (f.eks. lavmolekylært heparin) skulle vært gitt, eller når et kontinuerlig administrert parenteralt legemiddel seponeres (f.eks. intravenøst ufraksjonert heparin).

Overgang fra Rivaroxaban Viatris til parenterale antikoagulanter

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

Nedsatt leverfunksjon

Rivaroxaban Viatris er kontraindisert hos pasienter med leversykdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkludert cirrhosepasienter med Child Pugh B og C (se pkt. 4.3 og 5.2).

Eldre

Ingen dosejustering (se pkt. 5.2)

Kroppsvekt

Ingen dosejustering (se pkt. 5.2)

Kjønn

Ingen dosejustering (se pkt. 5.2)

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Rivaroxaban Viatris 10 mg tabletter hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Rivaroxaban Viatris 10 mg tabletter anbefales derfor ikke til barn under 18 år.

Administrasjonsmåte

Rivaroxaban Viatris er til oral bruk.

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

Knuste tabletter

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

De knuste Rivaroxaban Viatris-tablettene kan også gis via magesonde (se pkt. 5.2 og 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

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

Aktiv klinisk signifikant blødning.

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

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

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

Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Blødningsrisiko

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

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

Flere undergrupper av pasienter, som beskrevet nedenfor, har økt blødningsrisiko. Disse pasientene må overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på blødningskomplikasjoner og anemi etter at behandlingen er startet (pkt. 4.8). Hos pasienter som får Rivaroxaban Viatris for forebygging av VTE etter elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi, kan dette gjøres ved regelmessig klinisk undersøkelse av pasientene, nøye observasjon av operasjonssåret med ev. drenasje og regelmessig måling av hemoglobin. Uforklarlige fall i hemoglobinnivået eller blodtrykket må undersøkes med tanke på å lokalisere blødningen.

Selv om behandling med rivaroksaban ikke krever rutinemessig overvåking av eksponering, kan rivaroksabannivåer målt ved hjelp av kalibrerte kvantitative anti-faktor Xa-tester være nyttige i unntakstilfeller der kunnskap om rivaroksabaneksponering kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser, f.eks. ved overdosering og hastekirurgi (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt) kan plasmanivået av rivaroksaban være signifikant forhøyet (gjennomsnittlig 1,6 ganger), noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Rivaroxaban Viatris må brukes med forsiktighet hos pasienter med kreatininclearance 15-29 ml/minutt. Bruk hos pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt anbefales ikke (se pkt. 4.2 og 5.2).

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

Interaksjon med andre legemidler

Rivaroxaban Viatris anbefales ikke brukt hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med azolantimykotika (som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) eller HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir). Disse virkestoffene er kraftige hemmere av både CYP3A4 og P-gp og kan derfor føre til en klinisk relevant økning (gjennomsnittlig 2,6 ganger) i plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban, og dermed økt blødningsrisiko (se pkt. 4.5).

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

Andre risikofaktorer for blødning

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

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

Pasienter med kreft

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

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

Pasienter med kunstige klaffer

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

Pasienter med antifosfolipid syndrom

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

Hoftefrakturkirurgi

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

LE-pasienter som er hemodynamisk ustabile eller pasienter som trenger trombolyse eller lungeembolektomi
Rivaroxaban Viatris er ikke anbefalt som et alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile eller som kan få trombolyse eller lungeembolektomi, da sikkerhet og effekt for Rivaroxaban Viatris ikke er fastslått ved slike kliniske tilstander.

Spinal-/epiduralanestesi eller -punksjon

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

For å redusere mulig risiko for blødninger som er forbundet med samtidig bruk av rivaroksaban og nevroaksial anestesi (epidural/spinal) eller spinalpunksjon, bør det tas hensyn til den farmakokinetiske profilen for rivaroksaban. Innsetting og uttak av et epiduralkateter eller lumbalpunksjon utføres helst når antikoagulanteffekten for rivaroksaban er beregnet å være lav (se pkt. 5.2).

Det bør gå minst 18 timer etter siste administrering av rivaroksaban før et epiduralkateter fjernes. Etter at kateteret er fjernet, bør det gå minst 6 timer før administrering av den neste rivaroksabandosen.

Ved traumatisk punksjon må administrering av rivaroksaban utsettes i 24 timer.

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

Dersom det er behov for en invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep bør behandlingen med Rivaroxaban Viatris 10 mg avbrytes minst 24 timer før inngrepet, dersom dette er mulig og basert på en klinisk vurdering av legen. Dersom inngrepet ikke kan utsettes, skal økt blødningsrisiko vurderes mot behovet for rask utførelse av inngrepet.

Rivaroxaban Viatris bør gjenopptas så snart som mulig etter den invasive prosedyren eller det kirurgiske inngrepet, dersom den kliniske situasjonen tillater dette og tilstrekkelig hemostase er etablert, noe som bestemmes av behandelende lege (se pkt. 5.2).

Eldre pasienter

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

Hudreaksjoner

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

Informasjon om hjelpestoffer

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

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. doseenheter, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

CYP3A4- og P-gp-hemmere

Samtidig administrering av rivaroksaban og ketokonazol (400 mg én gang daglig) eller ritonavir (600 mg to ganger daglig) økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC 2,6/2,5 ganger, og økte rivaroksabans

gjennomsnittlige C_{max} med 1,7/1,6 ganger med signifikante økninger i farmakodynamiske effekter, noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Rivaroxaban Viatrix anbefales derfor ikke brukt hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med azolantimykotika som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol eller HIV-proteasemhemmere. Disse virkestoffene er sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp (se pkt. 4.4).

Virkestoffer som er sterke hemmere av bare én av rivaroksabans eliminasjonsveier, enten CYP3A4 eller P-gp, forventes å øke plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban i mindre grad. Klaritromycin (500 mg 2 ganger daglig) f.eks., vurdert som en sterk hemmer av CYP3A4 og en moderat hemmer av P-gp, økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 1,5 ganger og C_{max} med 1,4 ganger. Interaksjonen med klaritromycin er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter. (Vedrørende pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 4.4).

Erytromycin (500 mg tre ganger daglig) som er en moderat hemmer av CYP3A4 og P-gp, økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC og C_{max} med 1,3 ganger. Interaksjonen med erytromycin er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter.

Hos personer med lett nedsatt nyrefunksjon økte erytromycin (500 mg tre ganger daglig) rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 1,8 ganger og C_{max} med 1,6 ganger sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Hos personer med moderat nedsatt nyrefunksjon økte erytromycin rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 2,0 ganger og C_{max} med 1,6 ganger sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Effekten av erytromycin er additiv til nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Flukonazol (400 mg én gang daglig), som regnes som en moderat hemmer av CYP3A4, økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 1,4 ganger og gjennomsnittlige C_{max} med 1,3 ganger. Interaksjonen med flukonazol er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter. (Se pkt. 4.4 for pasienter med nedsatt nyrefunksjon).

Da det foreligger begrensede kliniske data for dronedaron, bør samtidig administrering med rivaroksaban unngås.

Antikoagulantia

Etter samtidig administrering av enoksaparin (40 mg enkeltdose) og rivaroksaban (10 mg enkeltdose), ble det observert en additiv effekt på anti-faktor Xa-aktiviteten uten noen tilleggseffekter på koagulasjonsprøver (PT, aPTT). Enoksaparin påvirket ikke rivaroksabans farmakokinetikk.

På grunn av den økte blødningsrisikoen må det utvises forsiktighet hvis pasienten samtidig behandles med andre antikoagulantia (se pkt. 4.3 og 4.4).

NSAIDs/blodplateaggregasjonshemmere

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

Klopidogrel (300 mg initialdose etterfulgt av 75 mg vedlikeholdsdose) viste ingen farmakokinetisk interaksjon med rivaroksaban (15 mg), men i en undergruppe av pasienter ble det observert en relevant økning i blødningstiden som ikke var forbundet med blodplateaggregasjon, P-selektin- eller GPIIb/IIIa-reseptornivåer.

Det må utvises forsiktighet hvis pasienten samtidig behandles med NSAIDs (inkludert acetylsalisylsyre) og blodplateaggregasjonshemmere, da disse legemidlene vanligvis øker blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

SSRI/SNRI

Som for andre antikoagulanter, finnes det en mulighet for at pasienter har økt risiko for blødninger ved samtidig bruk av SSRI eller SNRI, på grunn av effekten disse er rapportert å ha på blodplater. Ved samtidig bruk i det kliniske studie-programmet for rivaroksaban, ble numerisk høyere frekvens av alvorlige og ikke-alvorlige, klinisk relevante blødninger observert i alle behandlingsgruppene.

Warfarin

Hos pasienter som går over fra vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0-3,0) til rivaroksaban (20 mg) eller fra rivaroksaban (20 mg) til warfarin (INR 2,0-3,0) økte protrombintid/INR (Neoplastin) mer enn additivt

(individuelle INR-verdier inntil 12 kan observeres), mens effekter på aPTT, hemming av faktor Xa-aktivitet og endogent trombinpotensial var additive.

Dersom det er behov for å teste de farmakodynamiske effektene av rivaroksaban i overgangsperioden kan anti-faktor Xa-aktivitet, PiCT (prothrombinase-induced clotting time) og HepTest brukes, da disse testene ikke påvirkes av warfarin. På den fjerde dagen etter siste warfarindose, viste alle testene (inkludert PT, aPTT, hemming av faktor Xa-aktivitet og ETP) kun effekten av rivaroksaban.

Dersom det er ønskelig å teste de farmakodynamiske effektene av warfarin i overgangsperioden, kan INR-målinger benyttes ved C_{trough} for rivaroksaban (24 timer etter forrige inntak av rivaroksaban), da denne testen påvirkes minimalt av rivaroksaban ved dette tidspunktet.

Ingen farmakokinetisk interaksjon er observert mellom warfarin og rivaroksaban.

CYP3A4-indusere

Samtidig administrering av rivaroksaban og den sterke CYP3A4-induseren rifampicin førte til en reduksjon på ca. 50 % i rivaroksabans gjennomsnittlige AUC, med parallelle reduksjoner i farmakodynamiske effekter. Samtidig bruk av rivaroksaban og andre sterke CYP3A4-indusere (f.eks. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller prikkperikum (*Hypericum perforatum*)) kan også føre til redusert plasmakonsentrasjon av rivaroksaban. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-indusere bør derfor unngås med mindre pasienten overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på trombose.

Annen samtidig behandling

Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ble observert da rivaroksaban ble gitt samtidig med midazolam (substrat for CYP3A4), digoksin (substrat for P-gp), atorvastatin (substrat for CYP3A4 og P-gp) eller omeprazol (protonpumpehemmer). Rivaroksaban verken hemmer eller induserer viktige CYP-isoformer som CYP3A4.

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

Laboratorieparametere

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerhet og effekt av Rivaroxaban Viatrix har ikke blitt fastslått hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). På grunn av mulige reproduksjonstoksiske effekter, blødningsrisiko og funn som viser at rivaroksaban passerer placenten, er Rivaroxaban Viatrix kontraindisert hos gravide (se pkt. 4.3).

Kvinner i fertil alder bør unngå å bli gravide under behandling med rivaroksaban.

Amming

Sikkerhet og effekt av Rivaroxaban Viatrix har ikke blitt fastslått hos kvinner som ammer. Data fra dyr indikerer at rivaroksaban utskilles i morsmelk. Rivaroxaban Viatrix er derfor kontraindisert hos kvinner som ammer (se pkt. 4.3). Det må derfor tas en beslutning hvorvidt amming skal avbrytes eller om pasienten skal avslutte/avstå fra behandling.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

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

Indikasjon	Antall pasienter*	Total døgndose	Maksimal behandlingsvarighet
Forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi	6097	10 mg	39 dager
Forebygging av VTE hos klinisk syke pasienter	3997	10 mg	39 dager
Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall	6790	Dag 1-21: 30 mg Dag 22 osv.: 20 mg Etter minst 6 måneder: 10 mg eller 20 mg	21 måneder
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos nyfødte født på termin, og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	329	Dose justert etter kroppsvekt for å oppnå en tilsvarende eksponering som det som er observert hos voksne behandlet for DVT med 20 mg rivaroksaban én gang daglig	12 måneder
Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	7750	20 mg	41 måneder
Forebygging av aterosklerotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	10 225	Henholdsvis 5 mg eller 10 mg administrert samtidig med enten acetylsalicylsyre eller acetylsalicylsyre samt klopidogrel eller tiklopidin	31 måneder
Forebygging av aterosklerotiske hendelser hos pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom	18 244	5 mg administrert samtidig med ASA eller 10 mg alene	47 måneder
	3256**	5 mg administrert samtidig med ASA	42 måneder

* Pasienter som er eksponert for minst én dose rivaroksaban

** Fra VOYAGER PAD-studien

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

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

Indikasjon	Enhver blødning	Anemi
Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi	6,8 % av pasientene	5,9 % av pasientene
Forebygging av venøs tromboembolisme hos klinisk syke pasienter	12,6 % av pasientene	2,1 % av pasientene
Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall	23 % av pasientene	1,6 % av pasientene
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos nyfødte født på termin, og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	39,5 % av pasientene	4,6 % av pasientene
Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	28 per 100 pasientår	2,5 per 100 pasientår
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	22 per 100 pasientår	1,4 per 100 pasientår
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom	6,7 per 100 pasientår	0,15 per 100 pasientår**
	8,38 per 100 pasientår [#]	0,74 per 100 pasientår*** [#]

* For alle rivaroksabanstudiene ble alle blødningsepisoder registrert, rapportert og vurdert.

** I COMPASS-studien er det en lav forekomst av anemi, fordi det er brukt en selektiv tilnærming til registrering av bivirkninger.

*** En selektiv tilnærming til bivirkningsregistrering ble brukt

Fra VOYAGER PAD-studien

Bivirkningstabell

Frekvensene for bivirkningene som er rapportert med rivaroksaban hos voksne og pediatriske pasienter, er oppsummert i tabell 3 etter organklasser (MedDRA) og etter frekvens.

Frekvenser er definert som:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

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

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
Anemi (inkl. respektive laboratorieparametere)	Trombocytose (inkl. økt blodplattetall) ^A , trombocytopeni			
Forstyrrelser i immunsystemet				
	Allergisk reaksjon, allergisk dermatitt, angioødem og		Anafylaktiske reaksjoner, inkludert	

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

Blødninger i urogenitaltraktus (inkl. hematuri og menoragi ^B), nedsatt nyrefunksjon (inkl. forhøyet kreatinin i blod, forhøyet urea i blod)				Nyresvikt/akutt nyresvikt sekundært til en blødning som er tilstrekkelig til å forårsake hypoperfusjon, antikoagulantrelatert nefropati
---	--	--	--	---

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
Feber ^A , perifert ødem, nedsatt generell styrke og energi (inkl. fatigue, asteni)	Uvelhet (inkl. sykdomsfølelse)	Lokalt ødem ^A		
Undersøkelser				
	Forhøyet LDH ^A , forhøyet lipase ^A , forhøyet amylase ^A			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer				
Blødning etter inngrep (inkl. postoperativ anemi og blødning fra sår), kontusjon, sårsekresjon ^A		Vaskulær pseudoanerisme ^C		

- A: Observert ved forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- og kneprotesekirurgi
- B: Observert som svært vanlig ved behandling av dyp venetrombose, lungeemboli og forebygging av tilbakefall hos kvinner <55 år
- C: Observert som mindre vanlige ved forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom (etter perkutan koronarintervensjon)
- * En forhåndsspesifisert selektiv tilnærming til bivirkningsregistreringen ble brukt i utvalgte fase III-studier. Forekomsten av bivirkninger økte ikke og ingen nye bivirkninger ble identifisert etter analyse av disse studiene.

Beskrivelse av enkelte bivirkninger

På grunn den farmakologiske virkningsmekanismen kan bruk av Rivaroxaban Viatrix være forbundet med økt risiko for skjult eller synlig blødning fra alt vev eller organer, noe som kan føre til posthemorragisk anemi. Tegn, symptomer og alvorlighetsgrad (inkludert dødelig utgang) vil variere i forhold til lokalisering, grad eller omfang av blødningen og/eller anemien (se pkt. 4.9 "Behandling av blødninger"). I de kliniske studiene var blødninger i slimhinner (dvs. epistaksis, gingival-, gastrointestinal-, og urogenitalblødninger, inkludert unormale vaginalblødninger eller økte menstruasjonsblødninger) og anemi hyppigere ved langtidsbehandling med rivaroxaban enn ved VKA-behandling. I tillegg til egnet klinisk overvåking kan derfor laboratorietesting av hemoglobin/hematokrit være nyttig for å oppdage skjulte blødninger og fastslå klinisk relevans av synlige blødninger, der dette anses som hensiktsmessig. Blødningsrisikoen kan være økt hos visse pasientgrupper, f.eks. pasienter med ukontrollert alvorlig arteriell hypertensjon og/eller ved samtidig behandling som påvirker hemostasen (se pkt 4.4 "Blødningsrisiko"). Menstruasjonsblødninger kan øke og/eller bli forlenget. Blødningskomplikasjoner kan manifesteres som svakhet, blekhet, svimmelhet, hodepine eller uforklarlig hevelse, dyspné og uforklarlig sjokk. I noen tilfeller er symptomer på hjerteiskemi som brystmerter eller angina pectoris observert som en konsekvens av anemi.

Kjente komplikasjoner sekundært til alvorlig blødning, slik som kompartmentsyndrom og nyresvikt pga. hypoperfusjon, eller antikoagulantrelatert nefropati er rapportert for Rivaroxaban Viatrix. Det må derfor tas hensyn til muligheten for blødning ved evaluering av tilstanden til enhver antikoagulert pasient.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Sjeldne tilfeller av overdoser opptil 1960 mg er rapportert. I tilfeller av overdosering skal pasienten overvåkes nøye for blødningskomplikasjoner eller andre bivirkninger (se pkt. «Behandling av blødninger»). Pga. begrenset absorpsjon forventes maksimal effekt og ingen ytterligere økning i gjennomsnittlig

plasmaeksponeering ved supratherapeutiske doser på 50 mg rivaroksaban eller høyere. Et spesifikt reverseringsmiddel (andeksanet alfa) som motvirker rivaroksabans farmakodynamiske effekter er tilgjengelig (se preparatomtalen for andeksanet alfa).
Bruk av medisinsk kull for å redusere absorpsjonen ved overdosering med rivaroksaban kan overveies.

Behandling av blødninger

Dersom en blødningskomplikasjon oppstår hos en pasient som får rivaroksaban, skal neste administrering av rivaroksaban utsettes eller behandlingen seponeres, etter behov. Rivaroksaban har en halveringstid på ca. 5-13 timer (se pkt. 5.2). Behandling skal tilpasses individuelt ut fra alvorlighetsgrad og lokalisering av blødningen. Egnede symptomatiske behandling kan brukes ved behov, f.eks. mekanisk kompresjon (f.eks. ved alvorlig epistaksis), kirurgiske prosedyrer for blødningskontroll, væskebehandling og hemodynamisk støtte, blodprodukter (pakkede røde blodceller eller ferskfrosset plasma, avhengig av anemi eller koagulopati) eller blodplater.

Hvis blødningen ikke kan kontrolleres med tiltakene nevnt ovenfor bør administrering av enten et spesifikt reverseringsmiddel for faktor Xa-hemmere (andeksanet alfa) som motvirker rivaroksabans farmakodynamiske effekter, eller en spesifikk prokoagulant som f.eks. protrombinkompleksskonsentrat (PCC), aktivert protrombinkompleksskonsentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa), vurderes. Det er imidlertid svært lite klinisk erfaring med bruk av disse legemidlene hos personer som får rivaroksaban. Anbefalingen er også basert på begrensede prekliniske data. Gjentatt dosering av rekombinant faktor VIIa skal vurderes og titreres avhengig av forbedringer i blødningsstatus. Avhengig av tilgjengelighet lokalt, bør konsultasjon med koaguleringssekspert vurderes ved større blødninger (se pkt. 5.1).

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamiske effekter

Hos mennesker er det observert en doseavhengig hemming av faktor Xa-aktiviteten. Protrombintid (PT) påvirkes doseavhengig av rivaroksaban nøyte korrelert til plasmakonsentrasjoner (r-verdi = 0,98) når Neoplastin brukes til analysen. Andre reagenser vil gi annet resultat. PT skal avleses i løpet av sekunder, fordi INR kun er kalibrert og validert for kumariner, og ikke kan brukes til andre antikoagulantia. Hos pasienter som gjennomgår større ortopediske inngrep, er 5/95-persentilene for PT (Neoplastin) 2-4 timer etter tablettinntak (dvs. på tidspunktet for maksimal effekt) i området 13-25 sek (baseline før inngrep 12 til 15 sekunder).

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

PCC med 3 faktorer en større og raskere total effekt på reversering av endringene i dannelsen av endogent trombin, sammenlignet med PCC med 4 faktorer (se pkt. 4.9).

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

Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

I Einstein DVT deltok 3449 pasienter med akutt DVT, der behandling av DVT og forebygging av tilbakevendende DVT og LE ble undersøkt (pasienter med symptomatisk LE var ikke med i denne studien). Behandlingsvarigheten var 3, 6 eller 12 måneder, avhengig av klinisk vurdering av utprøver. I de tre første ukene av behandlingen av akutt DVT ble 15 mg rivaroksaban gitt to ganger daglig. Deretter ble 20 mg rivaroksaban gitt én gang daglig.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Forekomsten av det primære endepunktet for sikkerhet (alvorlige eller klinisk relevante ikke alvorlige blødning) var noe lavere i behandlingsgruppen som fikk rivaroksaban (10,3 % (249/2412)) enn i behandlingsgruppen som fikk enoksaparin/VKA (11,4 % (274/2405)). Forekomsten av det sekundære endepunktet for sikkerhet (alvorlige blødning) var lavere i gruppen som fikk rivaroksaban (1,1 % (26/2412)) enn i gruppen som fikk enoksaparin/VKA (2,2 % (52/2405)) med en HR på 0,493 (95 % KI: 0,308-0,789).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Studiepopulasjon	1197 pasienter, fortsatt behandling og forebygging av tilbakevendende venøs tromboembolisme	
	Rivaroksaban ^{a)} 6 eller 12 måneder N = 602	Placebo 6 eller 12 måneder N = 594
Symptomatisk tilbakevendende VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Fatal LE/død der LE ikke kan utelukkes	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Alvorlig blødning	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinisk relevant ikke alvorlig blødning	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroksaban 20 mg én gang daglig

* $p < 0,0001$ ("superiority"), HR: 0,185 (0,087-0,393)

I Einstein Choice-studien (se tabell 9) var både rivaroksaban 20 mg og 10 mg bedre enn 100 mg acetylsalisylsyre for det primære endepunktet for effekt. Resultatet av primærendepunktet for sikkerhet (alvorlige blødningsepisoder) var tilsvarende for pasienter som ble behandlet med rivaroksaban 20 mg og 10 mg én gang daglig sammenlignet med 100 mg acetylsalisylsyre.

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

Studiepopulasjon	3396 pasienter, fortsatt forebygging av tilbakevendende VTE		
Behandlingsdose	Rivaroksaban 20 mg én gang daglig N = 1107	Rivaroksaban 10 mg én gang daglig N = 1127	Acetylsalisylsyre 100 mg én gang daglig N = 1131
Median behandlingsvarighet [interkvartilbredde]	349 [189-362] dager	353 [190-362] dager	350 [186-362] dager
Symptomatisk tilbakevendende VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Fatal LE/død hvor LE ikke kan utelukkes	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symptomatisk tilbakevendende VTE, MI, slag, eller ikke-CNS systemisk embolisme	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Alvorlig blødning	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symptomatisk tilbakevendende VTE eller alvorlig blødning (samlet klinisk fordel)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ ("superiority") rivaroksaban 20 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig; HR = 0,34 (0,20-0,59)

** $p < 0,001$ ("superiority") rivaroksaban 10 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig; HR = 0,26 (0,14-0,47)

⁺ Rivaroksaban 20 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig; HR = 0,44 (0,27-0,71), $p = 0,0009$ (nominell)

⁺⁺ Rivaroksaban 10 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig; HR = 0,32 (0,18-0,55), $p < 0,0001$ (nominell)

I tillegg til fase III-programmet EINSTEIN er det utført en prospektiv, ikke-intervensjons-, åpen kohortstudie (XALIA) med sentral bedømmelse av utfall, som omfattet tilbakevendende VTE, alvorlige blødninger og død. 5142 pasienter med akutt DVT ble inkludert for å undersøke sikkerhet ved langvarig bruk av rivaroksaban sammenlignet med standard antikoagulasjonsbehandling i klinisk praksis. Frekvensen av alvorlige blødninger, tilbakevendende VTE og alle dødsårsaker for rivaroksaban var henholdsvis 0,7 %, 1,4 % og 0,5 %. Det var forskjeller i pasientenes baselinekarakteristika som alder, kreft og nedsatt nyrefunksjon. En forhåndsdefinert stratifisert propensity score analyse ble brukt for å korrigere forskjell i baselinekarakteristika, men til tross for dette kan gjenværende konfundering påvirke resultatene. Justerte HRer ved sammenligning av rivaroksaban og standardbehandling for alvorlig blødning, tilbakevendende VTE og alle dødsårsaker var henholdsvis 0,77 (95 % KI 0,40-1,50), 0,91 (95 % KI 0,54-1,54) og 0,51 (95 % KI 0,24-1,07).

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

Pasienter med høy risiko for trippel-positiv antifosfolipidsyndrom

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

Pediatrik populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Rivaroksaban absorberes raskt med maksimumskonsentrasjoner (C_{max}) 2-4 timer etter tablettinntak. Oral absorpsjon av rivaroksaban er nesten fullstendig og oral biotilgjengelighet er høy (80-100 %) for tablettedosen på 2,5 mg og 10 mg, uavhengig av om dosen tas på fastende eller ikke-fastende mage. Matinntak påvirker ikke AUC eller C_{max} ved dosen 2,5 mg og 10 mg rivaroksaban. Rivaroksaban 2,5 mg og 10 mg tabletter kan tas med eller uten mat. Rivaroksabans farmakokinetikk er nærmest lineær opp til ca. 15 mg en gang daglig. Ved høyere dose rivaroksaban vises en oppløsningsbegrenset absorpsjon med nedsatt biotilgjengelighet og redusert absorpsjonshastighet ved økt dose. Dette er mer tydelig ved faste enn etter matinntak. Variasjonen i rivaroksabans farmakokinetikk er moderat med interindividuell variasjon (CV %) i området 30-40 %, unntatt på operasjonsdagen og påfølgende dag, da variasjonen i eksponering er høy (70 %).

Absorpsjon av rivaroksaban er avhengig av hvor i gastrointestinaltrakten det frigjøres. Sammenlignet med tabletter sees en reduksjon i AUC og C_{max} på henholdsvis 29 % og 56 % når rivaroksaban granulat frigjøres i proksimal tynntarm. Eksponeringen er ytterligere redusert når rivaroksaban frigjøres i distal tynntarm eller i oppadstigende tykktarm. Administrering av rivaroksaban utenfor magesekken bør derfor unngås da dette kan føre til redusert absorpsjon og tilsvarende redusert eksponering for rivaroksaban.

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon og eliminasjon

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

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

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

absorpsjonshastigheten. Eliminering av rivaroksaban fra plasma skjer med en terminal halveringstid på 5-9 timer hos unge personer og med en terminal halveringstid på 11-13 timer hos eldre.

Spesielle populasjoner

Kjønn

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

Eldre

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

Forskjellige vektkategorier

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

Interetniske forskjeller

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

Nedsatt leverfunksjon

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

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

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

Farmakokinetiske data hos pasienter

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

Forholdet farmakokinetikk/farmakodynamikk

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

Pediatrisk populasjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLinsk

Laktosemonohydrat

Krysskarmellosenatrium

Hypromellose

Natriumlaurylsulfat

Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Makrogol 3350

Polyvinylalkohol

Talkum

Titandioksid (E 171)

Jernoksid, rødt (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

Åpnet boks: 180 dager.

Knuste tabletter

Knuste rivaroksabantabletter er stabile i vann og i eplepuré i 2 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger av PVC/PVdC/aluminiumsfolie som inneholder 10, 30 eller 100 filmdrasjerte tabletter eller perforerte endoseblister i esker med 10 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 98 × 1 eller 100 × 1 filmdrasjerte tabletter.

Hvite HDPE-bokser med med skrulokk av hvitt, ugjennomsiktig PP med forseglingsfolie av aluminium som inneholder 98 eller 100 filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Knuste tabletter

Rivaroxaban Viatrix-tabletter kan knuses og suspenderes i 50 ml vann og administreres via nasogastrisk sonde eller magesonde etter å ha bekreftet gastrisk plassering av sonden. Etterpå bør sonden skylles med vann. Siden rivaroksabanabsorpsjon er avhengig av hvor virkestoffet frigjøres, skal administrering av rivaroksaban distalt for magen unngås, da dette kan føre til redusert absorpsjon og dermed redusert eksponering for virkestoffet. Enteral mating er ikke nødvendig umiddelbart etter administrering av tablettene på 10 mg.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1588/015 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 10 tabletter
EU/1/21/1588/016 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 30 tabletter
EU/1/21/1588/017 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 100 tabletter

EU/1/21/1588/018 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 10 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/019 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 28 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/020 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 30 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/021 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 50 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/022 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 98 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/023 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 100 x 1 tabletter (endose)

EU/1/21/1588/024 Boks (HDPE) 98 tabletter

EU/1/21/1588/025 Boks (HDPE) 100 tabletter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12 november 2021

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Viatrix 15 mg tablett, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 15 mg rivaroksaban.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 28,86 mg laktose (som monohydrat), se pkt. 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Rosa til mursteinsrød, filmdrasjert, rund, bikonveks tablett med avfaset kant (diameter 6,4 mm) merket med "RX" på den ene siden av tablett og "3" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Voksne

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

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

Pediatrisk populasjon

Behandling av venøs tromboembolisme (VTE) og forebygging av tilbakevendende VTE hos barn og ungdom under 18 år, som veier fra 30 kg til 50 kg, etter minst 5 dager med innledende parenteral behandling med antikoagulanter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Forebygging av slag og systemisk emboli hos voksne

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

Behandling med Rivaroxaban Viatrix bør pågå over lengre tid forutsatt at fordeler ved forebygging av slag og systemisk emboli er større enn risikoen for blødninger (se pkt. 4.4).

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

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

Anbefalt dose ved oppstart av behandling av akutt DVT eller LE er 15 mg to ganger daglig de første 3 ukene, deretter 20 mg én gang daglig ved fortsatt behandling og forebygging av tilbakevendende DVT og LE.

Kort behandlingsvarighet (minst 3 måneder) bør vurderes hos pasienter med DVT eller LE som fremkalles av alvorlige forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig stor operasjon eller traume). Lengre behandlingsvarighet bør vurderes hos pasienter hvor DVT eller LE ikke har sammenheng med alvorlige, forbigående risikofaktorer, DVT eller LE uten utløsende faktorer eller en historie med tilbakevendende DVT eller LE.

Når forlenget forebygging av tilbakevendende DVT og LE er indisert (etter fullføring av minst 6 måneders behandling for DVT eller LE), er anbefalt dose 10 mg én gang daglig. Hos pasienter hvor risikoen for tilbakevendende DVT eller LE er ansett som høy, f.eks. hos de med kompliserte komorbiditeter eller som har utviklet tilbakevendende DVT eller LE ved forlenget forebyggende behandling med Rivaroxaban Viatrix 10 mg én gang daglig, bør en dose på Rivaroxaban Viatrix 20 mg én gang daglig vurderes.

Behandlingsvarighet og valg av dose bør bestemmes individuelt etter nøye vurdering av behandlingens nytte veid mot risiko for blødninger (se pkt. 4.4).

	Tidsperiode	Doseringsplan	Total daglig dose
Behandling og forebygging av tilbakevendende DVT og LE	Dag 1-21	15 mg to ganger daglig	30 mg
	Fra og med dag 22	20 mg én gang daglig	20 mg
Forebygging av tilbakevendende DVT og LE	Etter fullføring av minst 6 måneders behandling for DVT eller LE	10 mg én gang daglig eller 20 mg én gang daglig	10 mg eller 20 mg

For å lette overgangen fra dosering med 15 mg til 20 mg etter dag 21, finnes det en 4-ukers startpakning med Rivaroxaban Viatrix til behandling av DVT/LE.

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

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

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

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

Dosen for barn og ungdom beregnes basert på kroppsvekt.

- Kroppsvekt fra 30 til 50 kg:
en daglig dose på 15 mg rivaroksaban anbefales. Dette er den maksimale daglige dosen.
- Kroppsvekt på over 50 kg:
en daglig dose på 20 mg rivaroksaban anbefales. Dette er den maksimale daglige dosen.
- Les preparatomtalen for bedre egnede former av rivaroksaban i forbindelse med pasienter som veier under 30 kg.

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

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

dosereduksjon etter 6 måneders behandling. Nytte- og risikoforholdet ved fortsatt behandling etter 3 måneder bør vurderes på individuell basis og ta hensyn til risikoen for tilbakevendende trombose kontra potensiell blødningsrisiko.

Dersom en dose glemmes, må den glemte dosen tas så snart som mulig etter at det oppdages, men kun på samme dag. Hvis dette ikke er mulig, skal pasienten hoppe over dosen og fortsette med neste dose som forskrevet. Pasienten skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemte dose.

Overgang fra vitamin K-antagonister (VKA) til Rivaroxaban Viatris

- Forebyggende behandling av slag og systemisk emboli:
VKA-behandling bør avbrytes og behandling med Rivaroxaban Viatris initieres når INR (International Normalised Ratio) er $\leq 3,0$.
- Behandling av DVT, LE og forebyggende behandling av tilbakefall hos voksne og behandling av VTE og forebyggende behandling av tilbakefall hos pediatriske pasienter:
VKA-behandling bør avbrytes og behandling med Rivaroxaban Viatris initieres når INR er $\leq 2,5$.

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

Overgang fra Rivaroxaban Viatris til vitamin K-antagonister (VKA)

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

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

Pediatriske pasienter:

Barn som bytter behandling fra Rivaroxaban Viatris til VKA må fortsette med Rivaroxaban Viatris i 48 timer etter første dose med VKA. Etter 2 dager med samtidig administrering, skal det innhentes en INR før neste planlagte dose av Rivaroxaban Viatris. Det anbefales at samtidig administrering av Rivaroxaban Viatris og VKA opphører når INR er $\geq 2,0$. Når Rivaroxaban Viatris seponeres, kan pålitelig INR-testing utføres 24 timer etter den siste dosen (se over og pkt. 4.5).

Overgang fra parenterale antikoagulanter til Rivaroxaban Viatris

Hos voksne og pediatriske pasienter som samtidig får en parenteral antikoagulant, seponeres den parenterale antikoagulant og Rivaroxaban Viatris gis 0-2 timer før den neste planlagte dosen av det parenterale legemidlet (f.eks. lavmolekylært heparin) skulle vært gitt, eller når et kontinuerlig administrert parenteralt legemiddel seponeres (f.eks. intravenøst ufraksjonert heparin).

Overgang fra Rivaroxaban Viatris til parenterale antikoagulanter

Seponer Rivaroxaban Viatris og gi den første dosen med parenteral antikoagulant når neste dose med Rivaroxaban Viatris skulle vært gitt.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Voksne:

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

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

- Til forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer er anbefalt dose 15 mg én gang daglig (se pkt. 5.2).
- Til behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE: Pasienter bør behandles med 15 mg to ganger daglig i de 3 første ukene. Deretter, når anbefalt dose er 20 mg én gang daglig, skal en dosereduksjon fra 20 mg én gang daglig til 15 mg én gang daglig vurderes dersom pasientens antatte blødningsrisiko er høyere enn risikoen for tilbakevendende DVT og LE. Anbefalingen om bruk av 15 mg er basert på farmakokinetisk modellering og er ikke undersøkt ved disse kliniske forholdene (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2). Når den anbefalte dosen er 10 mg én gang daglig, er ingen dosejustering av den anbefalte dosen nødvendig.

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

Pediatrik populasjon:

- Barn og ungdom med lett nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate på 50-80 ml/minutt/1,73 m²): ingen dosejustering er nødvendig basert på data hos voksne og begrensede data hos pediatriske pasienter (se pkt. 5.2).
- Barn og ungdom med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate på < 50 ml/minutt/1,73 m²): Rivaroxaban Viartis anbefales ikke fordi det ikke finnes noen tilgjengelige kliniske data (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Rivaroxaban Viartis er kontraindisert hos pasienter med leversykdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkludert cirrhosepasienter med Child Pugh B og C (se pkt. 4.3 og 5.2). Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data hos barn med nedsatt leverfunksjon.

Eldre

Ingen dosejustering (se pkt. 5.2)

Kroppsvekt

Ingen dosejustering for voksne (se pkt. 5.2)

Hos pediatriske pasienter fastslås dosen basert på kroppsvekt.

Kjønn

Ingen dosejustering (se pkt. 5.2)

Pasienter som gjennomgår konvertering

Behandling med Rivaroxaban Viartis kan initieres eller fortsettes hos pasienter som har behov for konvertering.

Ved transøsofageal ekkokardiografi-veiledet konvertering hos pasienter som tidligere ikke er behandlet med antikoagulanter, skal behandling med Rivaroxaban Viartis igangsettes minst 4 timer før konvertering for å sikre tilstrekkelig antikoagulering (se pkt. 5.1 og 5.2). For alle pasienter bør det før konvertering innhentes en bekreftelse på at Rivaroxaban Viartis er tatt i henhold til forskrivning. Beslutning om initiering og varighet av behandling skal ta hensyn til gjeldende retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling for pasienter som gjennomgår konvertering.

Pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som gjennomgår PCI (perkutan koronarintervensjon) med innsetting av stent

Det er begrenset erfaring med en redusert dose på 15 mg Rivaroxaban Viartis én gang daglig (eller 10 mg Rivaroxaban Viartis én gang daglig for pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-49 ml/minutt)) i tillegg til en P2Y₁₂-hemmer i maksimalt 12 måneder til pasienter med ikke-valvulær

atrieflimmer som har behov for perorale antikoagulanter og som gjennomgår PCI med innsetting av stent (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Rivaroxaban Viatris hos barn i alderen 0 til < 18 år har ikke blitt fastslått ved indikasjonen forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer. Det finnes ingen tilgjengelige data. Det anbefales derfor ikke til bruk hos barn under 18 år ved andre indikasjoner enn ved behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE.

Administrasjonsmåte

Voksne

Rivaroxaban Viatris er til oral bruk.
Tablettene skal tas sammen med mat (se pkt. 5.2).

Knuste tabletter

Til pasienter som ikke kan svelge hele tabletter, kan Rivaroxaban Viatris-tabletten knuses og blandes med vann eller eplepuré umiddelbart før bruk og administreres oralt. Umiddelbart etter administrering av knuste Rivaroxaban Viatris filmdrasjerte tabletter 15 mg eller 20 mg bør mat inntas.
De knuste Rivaroxaban Viatris-tablettene kan også gis via magesonde (se pkt. 5.2 og 6.6).

Barn og ungdom som veier mellom 30 kg og 50 kg

Rivaroxaban Viatris er til oral bruk.
Pasienten skal bes om å svelge tabletten med væske. Den bør også tas sammen med mat (se pkt. 5.2).
Tablettene bør tas med ca. 24 timers mellomrom.

Hvis pasienten gulper opp dosen eller kaster opp innen 30 minutter etter å ha fått dosen, skal det gis en ny dose. Men hvis pasienten kaster opp over 30 minutter etter dosen, skal dosen ikke gis på nytt og den neste dosen skal tas som planlagt.

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

Knuste tabletter

For pasienter som ikke er i stand til å svelge hele tabletter, bør det brukes andre legemiddelformer, som granulater til oral suspensjon.
Hvis miksturen ikke er umiddelbart tilgjengelig når doser på 15 mg eller 20 mg rivaroxaban er forskrevet, kan disse gis ved å knuse tablettene på 15 mg eller 20 mg og blande dem med vann eller eplepuré umiddelbart før oral administrering.
Den knuste tabletten kan gis via nasogastrisk sonde eller magesonde (se pkt. 5.2 og 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

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

Aktiv klinisk signifikant blødning.

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

Samtidig behandling med alle andre antikoagulanter, f.eks. ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinux etc.), orale antikoagulanter (warfarin, dabigatraneteksilat, apixaban etc.), unntatt i spesielle tilfeller ved bytte av antikoagulasjonsbehandling (se

pkt. 4.2) eller når ufraksjonert heparin administreres i doser som er nødvendig for å holde sentralt vene- eller arteriekateter åpent (se pkt. 4.5).

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

Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Blødningsrisiko

Som med andre antikoagulanter, skal pasienter som bruker Rivaroxaban Viatri observeres nøye for tegn på blødning. Det er anbefalt å bruke det med forsiktighet ved tilstander med økt risiko for blødning.

Administrering av Rivaroxaban Viatri skal avbrytes dersom det oppstår alvorlig blødning (se pkt. 4.9).

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

Flere undergrupper av pasienter, som beskrevet nedenfor, har økt blødningsrisiko. Disse pasientene må overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på blødningskomplikasjoner og anemi etter at behandlingen er startet (se pkt. 4.8).

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

Selv om behandling med rivaroksaban ikke krever rutinemessig overvåking av eksponering, kan rivaroksabannivåer målt ved hjelp av kalibrerte kvantitative anti-faktor Xa-tester være nyttige i unntakstilfeller der kunnskap om rivaroksabaneksponering kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser, f.eks. ved overdosering og hastekirurgi (se pkt. 5.1 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det er begrensede data hos barn med cerebral vene- og sinusvenetrombose som har infeksjon i sentralnervesystemet (se pkt. 5.1). Riskoen for blødning bør evalueres nøye før og under behandling med rivaroksaban.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt) kan plasmanivået av rivaroksaban være signifikant forhøyet (gjennomsnittlig 1,6 ganger), noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Rivaroxaban Viatri må brukes med forsiktighet hos pasienter med kreatininclearance 15-29 ml/minutt. Bruk hos pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt anbefales ikke (se pkt. 4.2 og 5.2).

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

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

Interaksjon med andre legemidler

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

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

Andre risikofaktorer for blødning

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

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

Pasienter med kreft

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

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

Pasienter med kunstige klaffer

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

Pasienter med antifosfolipid syndrom

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

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

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

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

Rivaroxaban Viatris er ikke anbefalt som et alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile eller som kan få trombolyse eller lungeembolektomi, da sikkerhet og effekt for Rivaroxaban Viatris ikke er fastslått ved slike kliniske tilstander.

Spinal-/epiduralanestesi eller -punksjon

Når nevroaksial anestesi (spinal-/epiduralanestesi) eller spinal-/epiduralpunksjon brukes, har pasienter som behandles med antitrombotiske midler til forebygging av tromboemboliske komplikasjoner, risiko for å utvikle epiduralt eller spinalt hematoma som kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Risikoen for

slike hendelser kan øke ved postoperativ bruk av inneliggende epiduralkatetre eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen. Risikoen kan også øke ved traumatisk eller gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasientene må overvåkes hyppig med tanke på tegn og symptomer på nedsatt neurologisk funksjon (f.eks. nummenhet eller svakhet i bena, tarm- eller blæredysfunksjon). Ved neurologisk utfall er rask diagnostisering og behandling nødvendig. Før neuroaksial intervensjon må legen veie de potensielle fordelene opp mot risiko hos antikoagulerende pasienter og hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse. I slike situasjoner er det ingen klinisk erfaring med bruk av 15 mg rivaroksaban. For å redusere mulig risiko for blødninger som er forbundet med samtidig bruk av rivaroksaban og neuroaksial anestesi (epidural/spinal) eller spinalpunksjon, bør det tas hensyn til den farmakokinetiske profilen for rivaroksaban. Innsetting og uttak av et epiduralkateter eller lumbalpunksjon utføres helst når antikoagulanteffekten for rivaroksaban er beregnet å være lav. Det eksakte tidspunktet for å oppnå en tilstrekkelig lav antikoagulanteffekt hos hver enkelt pasient er imidlertid ukjent og bør veies opp mot hvor mye den diagnostiske prosedyren haster.

Basert på den generelle PK-karakteristikken ved minst 2x halveringstiden, bør det gå minst 18 timer etter siste administrering av rivaroksaban hos unge voksne pasienter og 26 timer hos eldre pasienter før et epiduralkateter fjernes (se pkt. 5.2). Etter at kateteret er fjernet, bør det gå minst 6 timer før administrering av den neste rivaroksabandosen.

Ved traumatisk punksjon må administrering av rivaroksaban utsettes i 24 timer.

Det finnes ingen tilgjengelige data om timing av innsetting eller fjerning av neuroaksialt kateter hos barn som er under behandling med Rivaroxaban Viatrix. I slike tilfeller skal rivaroksaban seponeres og en kortvirkende parenteral antikoagulant vurderes.

Doseringsanbefalinger før og etter invasive prosedyrer og kirurgiske inngrep

Dersom det er behov for en invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep bør behandlingen med Rivaroxaban Viatrix 15 mg avbrytes minst 24 timer før inngrepet, dersom dette er mulig og basert på en klinisk vurdering av legen. Dersom inngrepet ikke kan utsettes, skal økt blødningsrisiko vurderes mot behovet for rask utførelse av inngrepet.

Rivaroxaban Viatrix bør gjenopptas så snart som mulig etter invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep, dersom den kliniske situasjonen tillater dette og tilstrekkelig hemostase er etablert, noe som bestemmes av behandelende lege (se pkt. 5.2).

Eldre pasienter

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

Hudreaksjoner

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

Informasjon om hjelpestoffer

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

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. doseenheter, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Omfanget av interaksjoner hos den pediatriske populasjonen er ikke kjent. Interaksjonsdataene angitt nedenfor ble innhentet hos voksne, og advarslene i pkt. 4.4 må tas med i betraktningen for den pediatriske populasjonen.

CYP3A4- og P-gp-hemmere

Samtidig administrering av rivaroksaban og ketokonazol (400 mg én gang daglig) eller ritonavir (600 mg to ganger daglig) økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC 2,6/2,5 ganger, og økte rivaroksabans gjennomsnittlige C_{max} med 1,7/1,6 ganger med signifikante økninger i farmakodynamiske effekter, noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Rivaroxaban Viartis anbefales derfor ikke brukt hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med azolantimykotika som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol eller HIV-proteasehemmere. Disse virkestoffene er sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp (se pkt. 4.4).

Virkestoffer som er sterke hemmere av bare én av rivaroksabans eliminasjonsveier, enten CYP3A4 eller P-gp, forventes å øke plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban i mindre grad. Klaritromycin (500 mg to ganger daglig) f.eks., vurdert som en sterk hemmer av CYP3A4 og en moderat hemmer av P-gp, økte rivaroksabans gjennomsnittlig AUC med 1,5 ganger og C_{max} med 1,4 ganger. Interaksjonen med klaritromycin er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter. (Vedrørende pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 4.4).

Erytromycin (500 mg tre ganger daglig), som er en moderat hemmer av CYP3A4 og P-gp, økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC og C_{max} med 1,3 ganger. Interaksjonen med erytromycin er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter.

Hos personer med lett nedsatt nyrefunksjon økte erytromycin (500 mg tre ganger daglig) rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 1,8 ganger og C_{max} med 1,6 ganger sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon.

Hos personer med moderat nedsatt nyrefunksjon økte erytromycin rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 2,0 ganger og C_{max} med 1,6 ganger sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Effekten av erytromycin er additiv til nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Flukonazol (400 mg én gang daglig), som regnes som en moderat hemmer av CYP3A4, økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 1,4 ganger og gjennomsnittlige C_{max} med 1,3 ganger. Interaksjonen med flukonazol er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter. (Se pkt. 4.4 for pasienter med nedsatt nyrefunksjon).

Da det foreligger begrensede kliniske data for dronedaron, bør samtidig administrering med rivaroksaban unngås.

Antikoagulantia

Etter samtidig administrering av enoksaparin (40 mg enkeltdose) og rivaroksaban (10 mg enkeltdose), ble det observert en additiv effekt på anti-faktor Xa-aktiviteten uten noen tilleggseffekter på koagulasjonsprøver (PT, aPTT). Enoksaparin påvirket ikke rivaroksabans farmakokinetikk.

På grunn av den økte blødningsrisikoen må det utvises forsiktighet hvis pasienten samtidig behandles med andre antikoagulantia (se pkt. 4.3 og 4.4).

NSAIDs/blodplateaggregasjonshemmere

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

Klopidogrel (300 mg initialdose etterfulgt av 75 mg vedlikeholdsdose) viste ingen farmakokinetisk interaksjon med rivaroksaban (15 mg), men i en undergruppe av pasienter ble det observert en relevant økning i blødningstiden som ikke var forbundet med blodplateaggregasjon, P-selektin- eller GPIIb/IIIa-reseptornivåer.

Det må utvises forsiktighet hvis pasienten samtidig behandles med NSAIDs (inkludert acetylsalisylsyre) og blodplateaggregasjonshemmere, da disse legemidlene vanligvis øker blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

SSRI/SNRI

Som for andre antikoagulantia, finnes det en mulighet for at pasienter har økt risiko for blødninger ved samtidig bruk av SSRI eller SNRI, på grunn av effekten disse er rapportert å ha på blodplater. Ved samtidig bruk i det kliniske studie-programmet for rivaroksaban, ble numerisk høyere frekvens av alvorlige og ikke-alvorlige, klinisk relevante blødninger observert i alle behandlingsgruppene.

Warfarin

Hos pasienter som går over fra vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0-3,0) til rivaroksaban (20 mg) eller fra rivaroksaban (20 mg) til warfarin (INR 2,0-3,0) økte protrombintid/INR (Neoplastin) mer enn additivt (individuelle INR-verdier inntil 12 kan observeres), mens effekter på aPTT, hemming av faktor Xa-aktivitet og endogent trombinpotensial var additive.

Dersom det er behov for å teste de farmakodynamiske effektene av rivaroksaban i overgangsperioden kan anti-faktor Xa-aktivitet, PiCT (prothrombinase-induced clotting time) og HepTest brukes, da disse testene ikke påvirkes av warfarin. På den fjerde dagen etter siste warfarindose, viste alle testene (inkludert PT, aPTT, hemming av faktor Xa-aktivitet og ETP) kun effekten av rivaroksaban.

Dersom det er ønskelig å teste de farmakodynamiske effektene av warfarin i overgangsperioden, kan INR-målinger benyttes ved C_{trough} for rivaroksaban (24 timer etter forrige inntak av rivaroksaban), da denne testen påvirkes minimalt av rivaroksaban ved dette tidspunktet.

Ingen farmakokinetisk interaksjon er observert mellom warfarin og rivaroksaban.

CYP3A4-indusere

Samtidig administrering av rivaroksaban og den sterke CYP3A4-induseren rifampicin førte til en reduksjon på ca. 50 % i rivaroksabans gjennomsnittlige AUC, med parallelle reduksjoner i farmakodynamiske effekter. Samtidig bruk av rivaroksaban og andre sterke CYP3A4-indusere (f.eks. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller prikkperikum (*Hypericum perforatum*)) kan også føre til redusert plasmakonsentrasjon av rivaroksaban. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-indusere bør derfor unngås med mindre pasienten overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på trombose.

Annen samtidig behandling

Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ble observert da rivaroksaban ble gitt samtidig med midazolam (substrat for CYP3A4), digoksin (substrat for P-gp), atorvastatin (substrat for CYP3A4 og P-gp) eller omeprazol (protonpumpehemmer). Rivaroksaban verken hemmer eller induserer viktige CYP-isoformer som CYP3A4.

Laboratorieparametere

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerhet og effekt av Rivaroxaban Viatris har ikke blitt fastslått hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). På grunn av mulige reproduksjonstoksiske effekter, blødningsrisiko og funn som viser at rivaroksaban passerer placenta, er Rivaroxaban Viatris kontraindisert hos gravide (se pkt. 4.3).

Kvinner i fertil alder bør unngå å bli gravide under behandling med rivaroksaban.

Amming

Sikkerhet og effekt av Rivaroxaban Viatris har ikke blitt fastslått hos kvinner som ammer. Data fra dyr indikerer at rivaroksaban utskilles i morsmelk. Rivaroxaban Viatris er derfor kontraindisert hos kvinner som ammer (se pkt. 4.3). Det må derfor tas en beslutning hvorvidt amming skal avbrytes eller om pasienten skal avslutte/avstå fra behandling.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammenheng av sikkerhetsprofilen

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

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

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

Indikasjon	Antall pasienter*	Total døgndose	Maksimal behandlingsvarighet
Forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi	6097	10 mg	39 dager
Forebygging av VTE hos klinisk syke pasienter	3997	10 mg	39 dager
Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall	6790	Dag 1-21: 30 mg Dag 22 osv.: 20 mg Etter minst 6 måneder: 10 mg eller 20 mg	21 måneder
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos nyfødte født på termin, og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	329	Dose justert etter kroppsvekt for å oppnå en tilsvarende eksponering som det som er observert hos voksne behandlet for DVT med 20 mg rivaroksaban én gang daglig	12 måneder
Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	7750	20 mg	41 måneder
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	10 225	Henholdsvis 5 mg eller 10 mg administrert samtidig med enten acetylsalisylsyre eller acetylsalisylsyre pluss klopidogrel eller tiklopidin	31 måneder

Indikasjon	Antall pasienter*	Total døgndose	Maksimal behandlingsvarighet
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom	18 244	5 mg administrert samtidig med ASA eller 10 mg alene	47 måneder
	3256**	5 mg administrert samtidig med ASA	42 måneder

* Pasienter som er eksponert for minst én dose rivaroksaban

** Fra VOYAGER PAD-studien

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

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

Indikasjon	Enhver blødning	Anemi
Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi	6,8 % av pasientene	5,9 % av pasientene
Forebygging av venøs tromboembolisme hos klinisk syke pasienter	12,6 % av pasientene	2,1 % av pasientene
Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall	23 % av pasientene	1,6 % av pasientene
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos nyfødte født på termin, og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	39,5 % av pasientene	4,6 % av pasientene
Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	28 per 100 pasientår	2,5 per 100 pasientår
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	22 per 100 pasientår	1,4 per 100 pasientår
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom	6,7 per 100 pasientår	0,15 per 100 pasientår**
	8,38 per 100 pasientår [#]	0,74 per 100 pasientår*** [#]

* For alle rivaroksabanstudiene ble alle blødningsepisoder registrert, rapportert og vurdert.

** I COMPASS-studien er det en lav forekomst av anemi, fordi det er brukt en selektiv tilnærming til registrering av bivirkninger.

*** En selektiv tilnærming til bivirkningsregistrering ble brukt

Fra VOYAGER PAD-studien

Bivirkningstabell

Frekvensene for bivirkningene som er rapportert med rivaroksaban hos voksne og pediatriske pasienter, er oppsummert i tabell 3 etter organklasser (MedDRA) og etter frekvens.

Frekvenser er definert som:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

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

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

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				
Smerter i ekstremiteter ^A	Hemartrose	Muskelblødning		Kompartmentsyndrom sekundært til en blødning
Sykdommer i nyre og urinveier				
Blødninger i urogenitaltraktus (inkl. hematuri og menoragi ^B), nedsatt nyrefunksjon (inkl. forhøyet kreatinin i blod, forhøyet urea i blod)				Nyresvikt/akutt nyresvikt sekundært til en blødning som er tilstrekkelig til å forårsake hypoperfusjon, antikoagulantrelatert nefropati
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
Feber ^A , perifert ødem, nedsatt generell styrke og energi (inkl. fatigue, asteni)	Uvelhet (inkl. sykdomsfølelse)	Lokalt ødem ^A		
Undersøkelser				
	Forhøyet LDH ^A , forhøyet lipase ^A , forhøyet amylase ^A			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer				
Blødning etter inngrep (inkl. postoperativ anemi og blødning fra sår), kontusjon, sårsekresjon ^A		Vaskulær pseudoaneurisme ^C		

- A: Observert ved forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hoft- og kneprotesekirurgi
- B: Observert som svært vanlig ved behandling av dyp venetrombose, lungeemboli og forebygging av tilbakefall hos kvinner <55 år
- C: Observert som mindre vanlige ved forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom (etter perkutan koronarintervensjon)
- * En forhåndsspesifisert selektiv tilnærming til bivirkningsregistreringen ble brukt i utvalgte fase III-studier. Forekomsten av bivirkninger økte ikke og ingen nye bivirkninger ble identifisert etter analyse av disse studiene.

Beskrivelse av enkelte bivirkninger

På grunn den farmakologiske virkningsmekanismen kan bruk av Rivaroxaban Viatrix være forbundet med økt risiko for skjult eller synlig blødning fra alt vev eller organer, noe som kan føre til posthemorragisk anemi. Tegn, symptomer og alvorlighetsgrad (inkludert dødelig utgang) vil variere ut fra lokalisering, grad eller omfang av blødningen og/eller anemien (se pkt. 4.9 "Behandling av blødninger"). I de kliniske studiene var blødninger i slimhinner (dvs. epistaksis, gingival-, gastrointestinal-, og urogenitalblødninger, inkludert unormale vaginalblødninger eller økte menstruasjonsblødninger) og anemi hyppigere ved langtidsbehandling med rivaroxaban enn ved VKA-behandling. I tillegg til egnet klinisk overvåking kan derfor laboratorietesting av hemoglobin/hematokrit være nyttig for å oppdage skjulte blødninger og fastslå klinisk relevans av synlige blødninger, der dette anses som hensiktsmessig. Blødningsrisikoen kan være økt hos visse pasientgrupper, f.eks. pasienter med ukontrollert alvorlig arteriell hypertensjon og/eller ved samtidig behandling som påvirker hemostasen (se pkt 4.4 "Blødningsrisiko"). Menstruasjonsblødninger kan øke og/eller bli forlenget. Blødningskomplikasjoner kan manifesteres som svakhet, blekhet, svimmelhet,

hodepine eller uforklarlig hevelse, dyspné og uforklarlig sjokk. I noen tilfeller er symptomer på hjerteiskemi som brystmerter eller angina pectoris observert som en konsekvens av anemi. Kjente komplikasjoner sekundært til alvorlig blødning, slik som kompartmentsyndrom og nyresvikt pga. hypoperfusjon, eller antikoagulantrelatert nefropati er rapportert for Rivaroxaban Viatrix. Det må derfor tas hensyn til muligheten for blødning ved evaluering av tilstanden til enhver antikoagulert pasient.

Pediatrik populasjon

Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE

Sikkerhetsvurderingen hos barn og ungdom er basert på sikkerhetsdata fra to åpne fase II-studier og én åpen fase III-studie med aktive kontroller hos pediatriske pasienter i alderen nyfødt til under 18 år.

Sikkerhetsfunnene var generelt sett tilsvarende for rivaroksaban og komparatoren i de forskjellige pediatriske aldersgruppene. Totalt var sikkerhetsprofilen hos de 412 barna og ungdommene som ble behandlet med rivaroksaban, tilsvarende den som ble observert hos den voksne populasjonen og samsvarende på tvers av aldersundergruppene, selv om vurderingen er begrenset av det lave antallet pasienter.

Hos pediatriske pasienter ble hodepine (svært vanlig, 16,7 %), feber (svært vanlig, 11,7 %), epistaksis (svært vanlig, 11,2 %), oppkast (svært vanlig, 10,7 %), takykardi (vanlig, 1,5 %), økning i bilirubin (vanlig, 1,5 %) og økt konjugert bilirubin (mindre vanlig, 0,7 %) rapportert oftere enn hos voksne. Som med den voksne populasjonen ble menoragi observert hos 6,6 % (vanlig) av jenter etter menarke. Trombocytopeni, som observert etter markedsføring i den voksne populasjonen, var vanlig (4,6 %) i kliniske studier med pediatriske pasienter. Bivirkningene hos pediatriske pasienter var hovedsakelig av mild til moderat alvorlighetsgrad.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

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

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

Behandling av blødninger

Dersom en blødningskomplikasjon oppstår hos en pasient som får rivaroksaban, skal neste administrering av rivaroksaban utsettes eller behandlingen seponeres, etter behov. Rivaroksaban har en halveringstid på ca. 5-13 timer hos voksne. Halveringstiden hos barn estimert ved hjelp av farmakokinetisk populasjons (popPK)-modellering er kortere (se pkt. 5.2). Behandling skal tilpasses individuelt ut fra alvorlighetsgrad og lokalisering av blødningen. Egnede symptomatiske behandling kan brukes ved behov, f.eks. mekanisk kompresjon (f.eks. ved alvorlig epistaksis), kirurgiske prosedyrer for blødningskontroll, væskebehandling og hemodynamisk støtte, blodprodukter (pakkede røde blodceller eller ferskfrosset plasma, avhengig av anemi eller koagulopati) eller blodplater.

Hvis blødningen ikke kan kontrolleres med tiltakene nevnt ovenfor bør administrering av enten et spesifikt reverseringsmiddel for faktor Xa-hemmere (andeksanet alfa) som motvirker rivaroksabans farmakodynamiske effekter, eller en spesifikk prokoagulant som f.eks. protrombinkompleksskonsentrat (PCC), aktivert protrombinkompleksskonsentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa), vurderes. Det er imidlertid svært lite klinisk erfaring med bruk av disse legemidlene hos voksne og hos barn som får rivaroksaban. Anbefalingen er også basert på begrensede prekliniske data. Gjentatt dosering av rekombinant faktor VIIa skal vurderes og titreres avhengig av forbedringer i blødningsstatus.

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamiske effekter

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

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

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

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

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

Pediatrik populasjon

PT (Neoplastin reagens), aPTT og anti-Xa-analyse (med en kalibrert kvantitativ test) viser en nær korrelasjon til plasmakonsentrasjoner hos barn. Korrelasjonen mellom anti-Xa til plasmakonsentrasjoner er lineær med

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

Klinisk effekt og sikkerhet

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

Det kliniske programmet for rivaroksaban ble utformet for å vise effekten av rivaroksaban ved forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer.

I den pivotale dobbeltblinde ROCKET AF-studien, fikk 14 264 pasienter enten rivaroksaban 20 mg én gang daglig (15 mg én gang daglig hos pasienter med kreatininclearance 30-49 ml/minutt), eller warfarin titrert til INR-verdi på 2,5 (terapeutisk område 2,0-3,0). Mediantiden for behandlingen var 19 måneder og samlet behandlingsvarighet var opptil 41 måneder.

34,9 % av pasientene ble behandlet med acetylsalisylsyre og 11,4 % ble behandlet med klasse III-antiarytmika, inkludert amiodaron.

Rivaroksaban var "non-inferior" i forhold til warfarin når det gjaldt det primære sammensatte endepunktet for slag og ikke-CNS systemisk emboli. Hos populasjonen som fikk behandling per-protokoll oppsto slag eller systemisk emboli hos 188 pasienter behandlet med rivaroksaban (1,71 % per år) og 241 med warfarin (2,16 % per år) (hazardratio (HR) 0,79, 95 % KI: 0,66-0,96, $P < 0,001$ for "non-inferiority"). Blant alle randomiserte pasienter som ble analysert i henhold til "intention-to-treat" (ITT), oppsto primære hendelser hos 269 som fikk rivaroksaban (2,12 % per år) og hos 306 som fikk warfarin (2,42 % per år) (HR: 0,88, 95 % KI: 0,74-1,03, $P < 0,001$ for "non-inferiority", $P = 0,117$ for "superiority"). Resultater for sekundære endepunkter som ble testet i hierarkisk rekkefølge i ITT-analysen, er angitt i tabell 4.

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

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

Tabell 4: Sikkerhetsresultater fra fase III ROCKET AF

Studiepopulasjon	ITT-analyser av effekt hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer		
Behandlingsdose	Rivaroksaban 20 mg én gang daglig (15 mg én gang daglig hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon) Antall hendelser (100 pasientår)	Warfarin titrert til INR-verdi på 2,5 (terapeutisk intervall 2,0-3,0) Antall hendelser (100 pasientår)	HR (95 % KI) p-verdi, test for "superiority"
Slag og ikke-CNS systemisk emboli	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74-1,03) 0,117
Slag, ikke-CNS systemisk emboli og vaskulær død	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84-1,05) 0,265
Slag, ikke-CNS systemisk emboli, vaskulær død og myokardinfarkt	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83-1,03) 0,158
Slag	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76-1,07) 0,221
Ikke-CNS systemisk emboli	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42-1,32) 0,308
Myokardinfarkt	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72-1,16) 0,464

Tabell 5: Sikkerhetsresultater fra fase III ROCKET AF

Studiepopulasjon	Pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer ^{a)}		
	20 mg rivaroksaban én gang daglig (15 mg én gang daglig hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon) Antall hendelser (100 pasientår)	Warfarin titrert til INR-verdi på 2,5 (terapeutisk intervall 2,0-3,0) Antall hendelser (100 pasientår)	HR (95 % KI) p-verdi
Alvorlig og ikke alvorlig klinisk relevant blødning	1,475 (14,91)	1,449 (14,52)	1,03 (0,96-1,11) 0,442
Alvorlig blødning	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90-1,20) 0,576
Død pga. blødning*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31-0,79) 0,003
Blødning i kritiske organer*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53-0,91) 0,007
Intrakraniell blødning*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47-0,93) 0,019
Fall i hemoglobinverdier*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03-1,44) 0,019
Overføring av 2 eller flere enheter, pakkede røde blodceller eller fullblod*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01-1,55) 0,044
Ikke alvorlig klinisk relevant blødning	1,185 (11,80)	1,151 (11,37)	1,04 (0,96-1,13) 0,345
Dødelighet av alle årsaker	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70-1,02) 0,073

a) Sikkerhetspopulasjon, under behandling

* Nominelt signifikant

I tillegg til fase III-studien ROCKET AF er det utført en prospektiv, enarmet, ikke-intervensjons-, åpen kohortstudie (XANTUS) etter markedsføring, med sentral bedømmelse av utfall, som omfattet tromboemboliske hendelser og alvorlige blødninger. 6785 pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer ble inkludert for å forebygge slag og ikke-CNS systemisk emboli i klinisk praksis. Gjennomsnittlig CHADS₂- og HAS-BLED-score i XANTUS var begge 2,0, sammenlignet med gjennomsnittlig CHADS₂- og HAS-BLED-score på henholdsvis 3,5 og 2,8 i ROCKET AF. Alvorlige blødninger oppsto med en hyppighet på 2,1 per 100 pasientår. Fatale blødninger ble rapportert med en hyppighet på 0,2 per 100 pasientår og intrakranielle blødninger med en hyppighet på 0,4 per 100 pasientår. Slag eller ikke-CNS systemisk emboli ble rapportert med en hyppighet på 0,8 per 100 pasientår.

Disse observasjonene i klinisk praksis er i overensstemmelse med den etablerte sikkerhetsprofilen for denne indikasjonen.

Pasienter som gjennomgår konvertering

En prospektiv, randomisert, åpen, multisenter, eksplorativ studie med blindet endepunktsvurdering (X-VERT) ble utført med 1504 pasienter (ikke tidligere behandlet med orale antikoagulanter, og forhåndsbehandlet) med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer henvist til konvertering, for å sammenligne av rivaroksaban med dosejustert VKA (randomisert 2:1) for forebygging av kardiovaskulære hendelser. Transøsofageal ekkokardiografi-veiledet konvertering (1-5 dager med forhåndsbehandling) eller konvensjonell konvertering (minst 3 uker med forhåndsbehandling) ble anvendt. Det primære endepunktet for effekt (alle typer slag, forbigående iskemisk anfall, ikke-CNS systemisk emboli, myokardinfarkt og kardiovaskulær død) oppsto hos 5 pasienter (0,5 %) i rivaroksabangruppen (n = 978) og hos 5 pasienter (1,0 %) i VKA-gruppen (n = 492, relativ risiko 0,50; 95 % KI 0,15-1,73, modifisert ITT-populasjon). Det primære endepunktet for sikkerhet (kraftig blødning) oppsto hos 6 pasienter (0,6 %) og 4 pasienter (0,8 %) i henholdsvis rivaroksabangruppene (n = 988) og VKA-gruppene (n = 499), (relativ risiko 0,76; 95 % KI 0,21-

2,67, sikkerhetspopulasjon). Denne eksplorative studien viste tilsvarende effekt og sikkerhet for behandlingsgruppene med rivaroksaban og VKA med hensyn til konvertering.

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

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

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

Gruppe 2 fikk rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig pluss dobbel platehemmende behandling (DAPT), dvs. klopidogrel 75 mg (eller alternativ P2Y12-hemmer) pluss lavdose acetylsalisylsyre (ASA) i 1, 6 eller 12 måneder, etterfulgt av rivaroksaban 15 mg (eller 10 mg for personer med kreatininclearance 30-49 ml/minutt) én gang daglig pluss lavdose acetylsalisylsyre. Gruppe 3 fikk dosejustert VKA pluss DAPT i 1, 6 eller 12 måneder, etterfulgt av dosejustert VKA pluss lavdose acetylsalisylsyre.

Det primære sikkerhetsendepunktet, klinisk signifikante blødningshendelser, oppstod hos 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) og 167 (24,0 %) personer i henholdsvis gruppe 1, gruppe 2 og gruppe 3 (henholdsvis HR 0,59; 95 % KI 0,47-0,76; $p < 0,001$ og HR 0,63; 95 % KI 0,50-0,80; $p < 0,001$). Det sekundære endepunktet (sammensatt av kardiovaskulære hendelser, kardiovaskulær død, myokardinfarkt eller hjerneslag) oppstod hos henholdsvis 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) og 36 (5,2 %) personer i henholdsvis gruppe 1, gruppe 2 og gruppe 3. Hvert av rivaroksaban-regimene viste signifikant reduksjon i klinisk signifikante blødningshendelser sammenlignet med VKA-regimet hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som gjennomgikk en PCI med innsetting av stent.

Hovedformålet med PIONEER AF-PCI var å vurdere sikkerheten. Data vedrørende effekt (inkludert tromboemboliske hendelser) hos denne populasjonen er begrenset.

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

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

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

I Einstein DVT deltok 3449 pasienter med akutt DVT, der behandling av DVT og forebygging av tilbakevendende DVT og LE ble undersøkt (pasienter med symptomatisk LE var ikke med i denne studien). Behandlingsvarigheten var 3, 6 eller 12 måneder, avhengig av klinisk vurdering av utprøver. I de tre første ukene av behandlingen av akutt DVT ble 15 mg rivaroksaban gitt to ganger daglig. Deretter ble 20 mg rivaroksaban gitt én gang daglig.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

I Einstein PE-studien (se tabell 7) ble det vist at rivaroksaban var "non-inferior" til enoksaparin/VKA når det gjaldt det primære endepunktet for effekt ($p < 0,0026$ (test for "non-inferiority"), HR: 1,123 (0,749-1,684)). Den forhåndsspesifiserte samlede kliniske fordelene (primære endepunkter for effekt pluss alvorlige blødningsepisoder) ble rapportert med en HR på 0,849 ((95 % KI: 0,633-1,139), nominell p-verdi $p = 0,275$). INR-verdiene lå innenfor det terapeutiske området i gjennomsnitt 63 % av tiden for studiens

gjennomsnittlige behandlingstid på 215 dager, og 57 %, 62 % og 65 % av tiden i gruppene med behandlingstid bestemt til henholdsvis 3, 6 og 12 måneder. I gruppen som fikk enoksaparin/VKA var det ingen tydelig sammenheng mellom gjennomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid i terapeutisk område på 2,0-3,0) på studiesenternivå i like store tertiler og insidensen av tilbakevendende VTE (P = 0,082 for interaksjon). I den høyeste tertilen basert på studiesenter var HR for rivaroksaban versus warfarin 0,642 (95 % KI: 0,277-1,484).

Forekomsten av det primære endepunktet for sikkerhet (alvorlige eller klinisk relevante ikke alvorlige blødningsepisoder) var noe lavere i behandlingsgruppen som fikk rivaroksaban (10,3 % (249/2412)) enn i behandlingsgruppen som fikk enoksaparin/VKA (11,4 % (274/2405)). Forekomsten av det sekundære endepunktet for sikkerhet (alvorlige blødningsepisoder) var lavere i gruppen som fikk rivaroksaban (1,1 % (26/2412)) enn i gruppen som fikk enoksaparin/VKA (2,2 % (52/2405)) med en HR på 0,493 (95 % KI: 0,308-0,789).

Tabell 7: Effekt- og sikkerhetsresultater fra fase III Einstein PE

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

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

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

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

Det ble utført en forhåndsspesifisert samlet analyse av resultatene av Einstein DVT- og Einstein PE-studiene (se tabell 8).

Tabell 8: Effekt- og sikkerhetsresultater fra samlede analyser for fase III Einstein DVT og Einstein PE

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

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

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

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

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

I Einstein Extension-studien (se tabell 9) var rivaroksaban bedre enn placebo for de primære og sekundære endepunktene for effekt. For det primære endepunktet for sikkerhet (alvorlige blødningsepisoder) var det en ikke-signifikant numerisk høyere forekomst for pasienter behandlet med 20 mg rivaroksaban én gang daglig sammenlignet med placebo. Det sekundære endepunktet for sikkerhet (alvorlige eller klinisk relevante ikke alvorlige blødningsepisoder) viste en høyere forekomst hos pasienter behandlet med 20 mg rivaroksaban én gang daglig sammenlignet med placebo.

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

Studiepopulasjon	1197 pasienter, fortsatt behandling og forebygging av tilbakevendende VTE	
Behandlingsdose og varighet	Rivaroksaban ^{a)} 6 eller 12 måneder N = 602	Placebo 6 eller 12 måneder N = 594
Symptomatisk tilbakevendende VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Fatal LE/død der LE ikke kan utelukkes	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Alvorlig blødning	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinisk relevant ikke alvorlig blødning	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroksaban 20 mg én gang daglig

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

I Einstein Choice-studien (se tabell 10) var både rivaroksaban 20 mg og 10 mg bedre enn 100 mg acetylsalisylsyre for det primære endepunktet for effekt. Resultatet av primærendepunktet for sikkerhet (alvorlige blødningsepisoder) var tilsvarende for pasienter som ble behandlet med rivaroksaban 20 mg og 10 mg én gang daglig sammenlignet med 100 mg acetylsalisylsyre.

Tabell 10: Effekt- og sikkerhetsresultater fra fase III Einstein Choice

Studiepopulasjon	3396 pasienter, fortsatt forebygging av tilbakevendende VTE		
Behandlingsdose	Rivaroksaban 20 mg én gang daglig N = 1107	Rivaroksaban 10 mg én gang daglig N = 1127	Acetylsalisylsyre 100 mg én gang daglig N = 1131
Median behandlingsvarighet [interkvartilbredde]	349 [189-362] dager	353 [190-362] dager	350 [186-362] dager
Symptomatisk tilbakevendende VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Fatal LE/død hvor LE ikke kan utelukkes	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symptomatisk tilbakevendende VTE, MI, slag, eller ikke-CNS systemisk embolisme	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Alvorlig blødning	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symptomatisk tilbakevendende VTE eller alvorlig blødning (samlet klinisk fordel)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ ("superiority") rivaroksaban 20 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig;

HR = 0,34 (0,20-0,59)

** $p < 0,001$ ("superiority") rivaroksaban 10 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig;

HR = 0,26 (0,14-0,47)

⁺ Rivaroksaban 20 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig; HR = 0,44 (0,27-0,71),

$p = 0,0009$ (nominell)

⁺⁺ Rivaroksaban 10 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig; HR = 0,32 (0,18-0,55),

$p < 0,0001$ (nominell)

I tillegg til fase III-programmet EINSTEIN er det utført en prospektiv, ikke-intervensjons-, åpen kohortstudie (XALIA) med sentral bedømmelse av utfall, som omfattet tilbakevendende VTE, alvorlige blødninger og død. 5142 pasienter med akutt DVT ble inkludert for å undersøke sikkerhet ved langvarig bruk av rivaroksaban sammenlignet med standard antikoagulasjonsbehandling i klinisk praksis. Frekvensen av alvorlige blødninger, tilbakevendende VTE og alle dødsårsaker for rivaroksaban var henholdsvis 0,7 %, 1,4 % og 0,5 %. Det var forskjeller i pasientenes baselinekarakteristika som alder, kreft og nedsatt nyrefunksjon. En forhåndsdefinert stratifisert propensity score analyse ble brukt for å korrigere forskjeller i baselinekarakteristika, men til tross for dette kan gjenværende konfundering påvirke resultatene. Justerte

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

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

Pediatrik populasjon

Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos pediatriske pasienter

Totalt 727 barn med bekreftet akutt VTE, der 528 fikk rivaroksaban, ble studert i 6 åpne, pediatriske multisenterstudier. Kroppsvektjustert dosering hos pasienter fra nyfødt til under 18 år resulterte i rivaroksabaneksponering tilsvarende det som ble observert hos voksne DVT-pasienter behandlet med rivaroksaban 20 mg én gang daglig, som bekreftet i fase III-studien (se pkt. 5.2).

EINSTEIN Junior fase III-studien var en randomisert, aktiv-kontrollert, åpen, klinisk multisenterstudie med 500 pediatriske pasienter (i alderen nyfødt til < 18 år) med bekreftet akutt VTE. Det var 276 barn i alderen 12 til < 18 år, 101 barn i alderen 6 til < 12 år, 69 barn i alderen 2 til < 6 år og 54 barn i alderen < 2 år.

Indeks VTE ble klassifisert som enten sentralt venekateter-relatert VTE (CVC-VTE: 90/335 pasienter i rivaroksabangruppen, 37/165 pasienter i sammenligningsgruppen), cerebral vene- og sinusvenetrombose (CVST: 74/335 pasienter i rivaroksabangruppen, 43/165 pasienter i sammenligningsgruppen) og alle andre, inkludert DVT og LE (ikke-CVC-VTE; 171/335 pasienter i rivaroksabangruppen, 85/165 pasienter i sammenligningsgruppen). Den vanligste presentasjonen av indekstrombose hos barn i alderen 12 til < 18 år var ikke-CVC-VTE hos 211 (76,4 %); hos barn i alderen 6 til < 12 år og alderen 2 til < 6 år var CVST hos henholdsvis 48 (47,5 %) og 35 (50,7 %); og hos barn i alderen < 2 år var CVC-VTE hos 37 (68,5 %). Det var ingen barn < 6 måneder med CVST i rivaroksabangruppen. 22 av pasientene med CVST hadde infeksjon i sentralnervesystemet (13 pasienter i rivaroksabangruppen og 9 pasienter i sammenligningsgruppen).

VTE ble utløst av vedvarende, forbigående eller både vedvarende og forbigående risikofaktorer hos 438 (87,6 %) barn.

Pasienter som fikk initiell behandling med terapeutiske doser av UFH, LMWH eller fondaparinux i minst 5 dager og ble randomisert 2:1 til å motta enten kroppsvektjusterte doser av rivaroksaban eller komparatorgruppe (hepariner, VKA) for en hovedstudiebehandlingsperiode på 3 måneder (1 måned for barn < 2 år med CVC-VTE). Ved slutten av hovedstudiebehandlingsperioden ble bildediagnostikken som ble tatt ved baseline, gjentatt, hvis det var klinisk mulig. Studiebehandlingen kunne stoppes på dette tidspunktet eller fortsettes i opptil totalt 12 måneder (opptil 3 måneder for barn < 2 år med CVC-VTE) i henhold til legens skjønn.

Det primære endepunktet for effekt var symptomatisk tilbakevendende VTE. Det primære endepunktet for sikkerhet var sammensetningen av alvorlig blødning og klinisk relevant ikke-alvorlig blødning (CRNMB – Clinically Relevant Non-Major Bleeding). Alle effekt- og sikkerhetsutfall ble vurdert av en uavhengig komité blindet for behandlingstildeling. Effekt- og sikkerhetsresultater vises i tabell 11 og 12 nedenfor.

Tilbakevendende VTE-er forekom i rivaroksabangruppen hos 4 av 335 pasienter og i sammenligningsgruppen hos 5 av 165 pasienter. Sammensetningen av alvorlige blødninger og CRNMB ble rapportert hos 10 av 329 pasienter (3 %) behandlet med rivaroksaban og hos 3 av 162 pasienter (1,9 %) behandlet med komparator. Samlet klinisk fordel (symptomatisk tilbakevendende VTE pluss alvorlige blødningsepisoder) ble rapportert i rivaroksabangruppen hos 4 av 335 pasienter og i sammenligningsgruppen hos 7 av 165 pasienter. Normalisering av trombebyrden ved gjentatt avbildning forekom hos 128 av 335 pasienter med rivaroksabanbehandling og hos 43 av 165 pasienter i sammenligningsgruppen. Det var 119 (36,2 %) barn som fikk behandlingsrelaterte blødninger i rivaroksabangruppen og 45 (27,8 %) barn i sammenligningsgruppen.

Tabell 11: Effekteresultater ved slutten av hovedbehandlingsperioden

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

*FAS= fullstendig analysesett, alle barn som ble randomisert

Tabell 12: Sikkerhetsresultater ved slutten av hovedbehandlingsperioden

	Rivaroksaban N=329*	Komparator N=162*
Sammensetning: Alvorlig blødning + CRNMB (primært sikkerhetsutfall)	10 (3,0 %; 95 % KI 1,6-5,5 %)	3 (1,9 %; 95 % KI 0,5-5,3 %)
Alvorlig blødning	0 (0,0 %; 95 % KI 0,0-1,1 %)	2 (1,2 %; 95 % KI 0,2-4,3 %)
Alle behandlingsrelaterte blødninger	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

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

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

Pasienter med høy risiko for trippel-positiv antifosfolipidsyndrom

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

Pediatrik populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Følgende informasjon er basert på data innhentet hos voksne.

Rivaroksaban absorberes raskt med maksimumskonsentrasjoner (C_{max}) 2-4 timer etter tablettinntak.

Oral absorpsjon av rivaroksaban er nesten fullstendig og oral biotilgjengelighet er høy (80-100 %) for tablettedosen på 2,5 mg og 10 mg, uavhengig av om dosen tas på fastende eller ikke-fastende mage.

Matinntak påvirker ikke AUC eller C_{max} ved dosen 2,5 mg og 10 mg rivaroksaban.

Pga. redusert absorpsjonsgrad er oral biotilgjengelighet 66 % for 20 mg tablett i fastende tilstand. Når rivaroksaban 20 mg tabletter tas sammen med mat, er det sett en økning i gjennomsnittlig AUC på 39 %, sammenlignet med tablettinntak i fastende tilstand. Dette indikerer en nesten fullstendig absorpsjon og høy oral biotilgjengelighet. Rivaroksaban 15 mg og 20 mg skal tas sammen med mat (se pkt. 4.2).

Rivaroksabans farmakokinetikk er nærmest lineær opp til ca. 15 mg én gang daglig i fastende tilstand. I mett tilstand viste rivaroksaban 10 mg, 15 mg og 20 mg tabletter doseproposjonalitet. Ved høyere doser rivaroksaban vises en oppløsningsbegrenset absorpsjon med nedsatt biotilgjengelighet og redusert absorpsjonshastighet ved økt dose. Variasjonen i rivaroksabans farmakokinetikk er moderat med interindividuell variasjon (CV %) i området 30-40 %.

Absorpsjon av rivaroksaban er avhengig av hvor i gastrointestinaltrakten det frigjøres. Sammenlignet med tabletter sees en reduksjon i AUC og C_{max} på henholdsvis 29 % og 56 % når rivaroksaban granulat frigjøres i proksimal tynntarm. Eksponeringen er ytterligere redusert når rivaroksaban frigjøres i distal tynntarm eller i oppadstigende tykktarm. Administrering av rivaroksaban utenfor magesekken bør derfor unngås da dette kan føre til redusert absorpsjon og tilsvarende redusert eksponering for rivaroksaban.

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

Pediatrisk populasjon

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

Rivaroksaban 15 mg tabletter bør tas ved amming eller sammen med mat (se pkt. 4.2).

Distribusjon

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

Pediatrisk populasjon

Det finnes ingen tilgjengelige data om proteinbinding av rivaroksaban i plasma som er spesifikk for barn.

Det finnes ingen tilgjengelige PK-data etter intravenøs

administrering av rivaroksaban hos barn. V_{ss} estimert via populasjonsbasert PK-modellering hos barn (i alderen 0 til < 18 år) etter oral administrering av rivaroksaban, er avhengig av kroppsvekt og kan beskrives med en allometrisk funksjon, med et gjennomsnitt på 113 l for en forsøksperson med en kroppsvekt på 82,8 kg.

Biotransformasjon og eliminasjon

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

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

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

Pediatrik populasjon

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

Spesielle populasjoner

Kjønn

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

Eldre

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

Forskjellige vekt kategorier

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

Hos barn er dosering av rivaroksaban basert på kroppsvekt. En eksplorativ analyse avdekket ikke relevant påvirkning ved undervekt eller fedme på rivaroksabaneksponering hos barn.

Interetniske forskjeller

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

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

Nedsatt leverfunksjon

Hos cirrhotiske voksne pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (klassifisert som Child Pugh A) var det kun mindre endringer i rivaroksabans farmakokinetikk (gjennomsnittlig økning i rivaroksabans AUC på 1,2 ganger). Dette var nesten sammenlignbart med den friske kontrollgruppen. Hos cirrhotiske pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (klassifisert som Child Pugh B), var det en signifikant økning i rivaroksabans gjennomsnittlige AUC på 2,3 ganger sammenlignet med friske frivillige. AUC for ubundet rivaroksaban var

økt 2,6 ganger. Disse pasientene hadde også redusert renal utskillelse av rivaroksaban, tilsvarende som hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Det foreligger ingen data fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

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

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

Ingen kliniske data er tilgjengelig hos barn med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

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

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

Farmakokinetiske data hos pasienter

Hos pasienter som fikk 20 mg rivaroksaban én gang daglig til behandling av akutt DVT var den geometriske gjennomsnittskonsentrasjonen (90 % prediksjonsintervall) 2-4 timer og ca. 24 timer etter dosering (som tilsvarer cirka maksimum- og minimumskonsentrasjoner i doseringsintervallet) henholdsvis 215 (2-535) og 32 (6-239) mikrogram/liter.

Hos pediatrike pasienter med akutt VTE som fikk kroppsvektjustert rivaroksaban som førte til en eksponering tilsvarende voksne DVT-pasienter som mottok en daglig dose på 20 mg, er de geometriske gjennomsnittskonsentrasjonene (90 % intervall) ved intervaller mellom prøvetakingstidspunktene som tilsvarer cirka maksimums- og minimumskonsentrasjoner i doseringsintervallet, oppsummert i tabell 13.

Tabell 13: Statistikk, oppsummering (geometrisk gjennomsnitt (90 % intervall)) for steady-state plasmakonsentrasjoner (mikrogram/liter) av rivaroksaban etter doseringsregime og alder

<u>Tidsintervaller</u>								
<u>o.d</u>	<u>N</u>	<u>12-< 18 år</u>	<u>N</u>	<u>6-< 12 år</u>				
2,5-4 timer etter dosering	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 timer etter dosering	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
<u>b.i.d.</u>	<u>N</u>	<u>6-< 12 år</u>	<u>N</u>	<u>2-< 6 år</u>	<u>N</u>	<u>0,5-< 2 år</u>		
2,5-4 timer etter dosering	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16 timer etter dosering	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
<u>t.i.d</u>	<u>N</u>	<u>2-< 6 år</u>	<u>N</u>	<u>Fødsel-< 2 år</u>	<u>N</u>	<u>0,5-< 2 år</u>	<u>N</u>	<u>Fødsel-< 0,5 år</u>
0,5-3 timer etter dosering	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 timer etter dosering	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

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

Forholdet farmakokinetikk/farmakodynamikk

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

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt er ikke fastslått ved indikasjonen forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer for barn og ungdom opptil 18 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Laktosemonohydrat
KrySSkarmellosenatrium
HyPROMellose
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Talkum
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, rødt (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

Åpnet boks: 180 dager

Knuste tabletter

Knuste rivarokسابantabletter er stabile i vann og i eplepuré i 2 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger av PVC/PVdC/aluminiumsfolie som inneholder 14, 28, 30, 42, 98 eller 100 filmdrasjerte tabletter eller perforerte endoseblistere i esker med 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 42 × 1, 50 × 1, 98 × 1 eller 100 × 1 filmdrasjerte tabletter.

Hvite HDPE-bokser med med skrulokk av hvitt, ugjennomsiktig PP med forseglingsfolie av aluminium som inneholder 98 eller 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Knuste tabletter

Rivaroxaban Viatris-tabletter kan knuses og suspenderes i 50 ml vann og administreres via nasogastrisk sonde eller magesonde etter å ha bekreftet gastrisk plassering av sonden. Etterpå bør sonden skylles med vann. Siden rivaroksabanasorpsjon er avhengig av hvor virkestoffet frigjøres, skal administrering av

rivaroksaban distalt for magen unngås, da dette kan føre til redusert absorpsjon og dermed redusert eksponering for virkestoffet. Administrering av rivaroksabantablettene på 15 mg eller 20 mg skal umiddelbart etterfølges av enteral ernæring.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatri Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1588/026 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 14 tabletter
EU/1/21/1588/027 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 28 tabletter
EU/1/21/1588/028 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 30 tabletter
EU/1/21/1588/029 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 42 tabletter
EU/1/21/1588/030 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 98 tabletter
EU/1/21/1588/031 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 100 tabletter

EU/1/21/1588/032 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 14 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/033 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 28 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/034 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 30 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/035 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 42 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/036 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 50 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/037 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 98 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/038 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 100 x 1 tabletter (endose)

EU/1/21/1588/039 Boks (HDPE) 98 tabletter
EU/1/21/1588/040 Boks (HDPE) 100 tabletter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12 november 2021

10. OPPDATERINGSDATO

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

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Viatriis 20 mg tablett, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg rivaroksaban.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 38,48 mg laktose (som monohydrat), se pkt. 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Rødbrune, filmdrasjerte, runde, bikonvekse tablett med avfaset kant (diameter 7,0 mm) merket med "RX" på den ene siden av tablett og "4" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Voksne

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

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

Pediatrisk populasjon

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Forebygging av slag og systemisk emboli hos voksne

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

Behandling med Rivaroxaban Viatriis bør pågå over lengre tid forutsatt at fordeler ved forebygging av slag og systemisk emboli er større enn risikoen for blødninger (se pkt. 4.4).

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

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

Anbefalt dose ved oppstart av behandling av akutt DVT eller LE er 15 mg to ganger daglig de første 3 ukene, deretter 20 mg én gang daglig ved fortsatt behandling og forebygging av tilbakevendende DVT og LE.

Kort behandlingsvarighet (minst 3 måneder) bør vurderes hos pasienter med DVT eller LE som fremkalles av alvorlige forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig stor operasjon eller traume). Lengre behandlingsvarighet bør vurderes hos pasienter hvor DVT eller LE ikke har sammenheng med alvorlige, forbigående risikofaktorer, DVT eller LE uten utløsende faktorer eller en historie med tilbakevendende DVT eller LE.

Når forlenget forebygging av tilbakevendende DVT og LE er indisert (etter fullføring av minst 6 måneders behandling for DVT eller LE), er anbefalt dose 10 mg én gang daglig. Hos pasienter hvor risikoen for tilbakevendende DVT eller LE er ansett som høy, f.eks. hos de med kompliserte komorbiditeter eller som har utviklet tilbakevendende DVT eller LE ved forlenget forebyggende behandling med Rivaroxaban Viatrix 10 mg én gang daglig, bør en dose på Rivaroxaban Viatrix 20 mg én gang daglig vurderes.

Behandlingsvarighet og valg av dose bør bestemmes individuelt etter nøye vurdering av behandlingens nytte veid mot risiko for blødninger (se pkt. 4.4).

	Tidsperiode	Doseringsplan	Total daglig dose
Behandling og forebygging av tilbakevendende DVT og LE	Dag 1-21	15 mg to ganger daglig	30 mg
	Fra og med dag 22	20 mg én gang daglig	20 mg
Forebygging av tilbakevendende DVT og LE	Etter fullføring av minst 6 måneders behandling for DVT eller LE	10 mg én gang daglig eller 20 mg én gang daglig	10 mg eller 20 mg

For å lette overgangen fra dosering med 15 mg til 20 mg etter dag 21, finnes det en 4-ukers startpakning med Rivaroxaban Viatrix til behandling av DVT/LE.

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

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

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

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

Dosen for barn og ungdom beregnes basert på kroppsvekt.

- Kroppsvekt på over 50 kg:
en daglig dose på 20 mg rivaroksaban anbefales. Dette er den maksimale daglige dosen.
- Kroppsvekt fra 30 til 50 kg:
en daglig dose på 15 mg rivaroksaban anbefales. Dette er den maksimale daglige dosen.
- Les preparatomtalen for bedre egnede legemiddelformer for rivaroksaban i forbindelse med pasienter som veier under 30 kg.

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

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

etter 6 måneders behandling. Nytte- og risikoforholdet ved fortsatt behandling etter 3 måneder bør vurderes på individuell basis og ta hensyn til risikoen for tilbakevendende trombose kontra potensiell blødningsrisiko.

Dersom en dose glemmes, må den glemte dosen tas så snart som mulig etter at det oppdages, men kun på samme dag. Hvis dette ikke er mulig, skal pasienten hoppe over dosen og fortsette med neste dose som forskrevet. Pasienten skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemte dose.

Overgang fra vitamin K-antagonister (VKA) til Rivaroxaban Viatris

- Forebyggende behandling av slag og systemisk emboli:
VKA-behandling bør avbrytes og behandling med Rivaroxaban Viatris initieres når INR (International Normalised Ratio) er $\leq 3,0$.
- Behandling av DVT, LE og forebyggende behandling av tilbakefall hos voksne og behandling av VTE og forebyggende behandling av tilbakefall hos pediatriske pasienter:
VKA-behandling bør avbrytes og behandling med Rivaroxaban Viatris initieres når INR er $\leq 2,5$.

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

Overgang fra Rivaroxaban Viatris til vitamin K-antagonister (VKA)

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

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

Pediatriske pasienter:

Barn som bytter behandling fra Rivaroxaban Viatris til VKA må fortsette med Rivaroxaban Viatris i 48 timer etter første dose med VKA. Etter 2 dager med samtidig administrering, skal det innhentes en INR før neste planlagte dose av Rivaroxaban Viatris. Det anbefales at samtidig administrering av Rivaroxaban Viatris og VKA opphører når INR er $\geq 2,0$. Når Rivaroxaban Viatris seponeres, kan pålitelig INR-testing utføres 24 timer etter den siste dosen (se over og pkt. 4.5).

Overgang fra parenterale antikoagulanter til Rivaroxaban Viatris

Hos voksne og pediatriske pasienter som samtidig får en parenteral antikoagulant, seponeres den parenterale antikoagulant og Rivaroxaban Viatris gis 0-2 timer før den neste planlagte dosen av det parenterale legemidlet (f.eks. lavmolekylært heparin) skulle vært gitt, eller når et kontinuerlig administrert parenteralt legemiddel seponeres (f.eks. intravenøst ufraksjonert heparin).

Overgang fra Rivaroxaban Viatris til parenterale antikoagulanter

Seponer Rivaroxaban Viatris og gi den første dosen med parenteral antikoagulant når neste dose med Rivaroxaban Viatris skulle vært gitt.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Voksne:

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

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

- Til forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer er anbefalt dose 15 mg én gang daglig (se pkt. 5.2).
- Til behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE: Pasienter bør behandles med 15 mg to ganger daglig i de 3 første ukene. Deretter, når anbefalt dose er 20 mg én gang daglig, skal en dosereduksjon fra 20 mg én gang daglig til 15 mg én gang daglig vurderes dersom pasientens antatte blødningsrisiko er høyere enn risikoen for tilbakevendende DVT og LE. Anbefalingen om bruk av 15 mg er basert på farmakokinetisk modellering og er ikke undersøkt ved disse kliniske forholdene (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2). Når den anbefalte dosen er 10 mg én gang daglig, er ingen dosejustering av den anbefalte dosen nødvendig.

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

Pediatrik populasjon:

- Barn og ungdom med lett nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate på 50-80 ml/minutt/1,73 m²): ingen dosejustering er nødvendig basert på data hos voksne og begrensede data hos pediatriske pasienter (se pkt. 5.2).
- Barn og ungdom med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate på < 50 ml/minutt/1,73 m²): Rivaroxaban Viatriis anbefales ikke fordi det ikke finnes noen tilgjengelige kliniske data (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Rivaroxaban Viatriis er kontraindisert hos pasienter med leversykdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkludert cirrosepasienter med Child Pugh B og C (se pkt. 4.3 og 5.2).

Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data hos barn med nedsatt leverfunksjon.

Eldre

Ingen dosejustering (se pkt. 5.2)

Kroppsvekt

Ingen dosejustering for voksne (se pkt. 5.2)

Hos pediatriske pasienter fastslås dosen basert på kroppsvekt.

Kjønn

Ingen dosejustering (se pkt. 5.2)

Pasienter som gjennomgår konvertering

Behandling med Rivaroxaban Viatriis kan initieres eller fortsettes hos pasienter som har behov for konvertering.

Ved transøsofageal ekkokardiografi-veiledet konvertering hos pasienter som tidligere ikke er behandlet med antikoagulanter, skal behandling med Rivaroxaban Viatriis igangsettes minst 4 timer før konvertering for å sikre tilstrekkelig antikoagulering (se pkt. 5.1 og 5.2). For alle pasienter bør det før konvertering innhentes en bekreftelse på at Rivaroxaban Viatriis er tatt i henhold til forskrivning. Beslutning om initiering og varighet av behandling skal ta hensyn til gjeldende retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling for pasienter som gjennomgår konvertering.

Pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som gjennomgår PCI (perkutan koronarintervensjon) med innsetting av stent

Det er begrenset erfaring med en redusert dose på 15 mg Rivaroxaban Viatriis én gang daglig (eller 10 mg Rivaroxaban Viatriis én gang daglig for pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-49 ml/minutt)) i tillegg til en P2Y₁₂-hemmer i maksimalt 12 måneder til pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som har behov for perorale antikoagulanter og som gjennomgår PCI med innsetting av stent (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Rivaroxaban Viatris hos barn i alderen 0 til < 18 år har ikke blitt fastslått ved indikasjonen forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer. Det finnes ingen tilgjengelige data. Det anbefales derfor ikke til bruk hos barn under 18 år ved andre indikasjoner enn ved behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE.

Administrasjonsmåte

Voksne

Rivaroxaban Viatris er til oral bruk.

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

Knuste tabletter

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

De knuste Rivaroxaban Viatris-tablettene kan også gis via magesonde (se pkt. 5.2 og 6.6).

Barn og ungdom som veier over 50 kg

Rivaroxaban Viatris er til oral bruk.

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

Tablettene bør tas med ca. 24 timers mellomrom.

Hvis pasienten gulper opp dosen eller kaster opp innen 30 minutter etter å ha fått dosen, skal det gis en ny dose. Men hvis pasienten kaster opp over 30 minutter etter dosen, skal dosen ikke gis på nytt og den neste dosen skal tas som planlagt.

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

Knuste tabletter

For pasienter som ikke er i stand til å svelge hele tabletter, bør andre legemiddelformer brukes, som granulater til oral suspensjon. Hvis miksturen ikke er umiddelbart tilgjengelig når doser på 15 mg eller 20 mg rivaroxaban er forskrevet, kan disse gis ved å knuse tablettene på 15 mg eller 20 mg og blande dem med vann eller eplepuré umiddelbart før oral administrering.

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

Aktiv klinisk signifikant blødning.

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

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

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

Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Blødningsrisiko

Som med andre antikoagulanter, skal pasienter som bruker Rivaroxaban Viatris observeres nøye for tegn på blødning. Det er anbefalt å bruke det med forsiktighet ved tilstander med økt risiko for blødning.

Administrering av Rivaroxaban Viatris skal avbrytes dersom det oppstår alvorlig blødning (se pkt. 4.9).

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

Flere undergrupper av pasienter, som beskrevet nedenfor, har økt blødningsrisiko. Disse pasientene må overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på blødningskomplikasjoner og anemi etter at behandlingen er startet (se pkt. 4.8).

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

Selv om behandling med rivaroksaban ikke krever rutinemessig overvåking av eksponering, kan rivaroksabannivåer målt ved hjelp av kalibrerte kvantitative anti-faktor Xa-tester være nyttige i unntakstilfeller der kunnskap om rivaroksabaneksponering kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser, f.eks. ved overdosering og hastekirurgi (se pkt. 5.1 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Det er begrensede data hos barn med cerebral vene- og sinusvenetrombose som har infeksjon i sentralnervesystemet (se pkt. 5.1). Riskoen for blødning bør evalueres nøye før og under behandling med rivaroksaban.

Nedsatt nyrefunksjon

Hos voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt) kan plasmanivået av rivaroksaban være signifikant forhøyet (gjennomsnittlig 1,6 ganger), noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Rivaroxaban Viatris må brukes med forsiktighet hos pasienter med kreatininclearance 15-29 ml/minutt. Bruk hos pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt anbefales ikke (se pkt. 4.2 og 5.2).

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

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

Interaksjon med andre legemidler

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

Det må utvises forsiktighet ved samtidig behandling med legemidler som påvirker hemostasen, f.eks. ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), acetylsalisylsyre (ASA) og blodplateaggregasjonshemmere eller

selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI). Til pasienter med risiko for ulcerøs gastrointestinal sykdom kan passende profylaktisk behandling vurderes (se pkt. 4.5).

Andre risikofaktorer for blødning

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

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

Pasienter med kreft

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

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

Pasienter med kunstige klaffer

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

Pasienter med antifosfolipid syndrom

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

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

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

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

Rivaroxaban Viatrix er ikke anbefalt som et alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile eller som kan få trombolyse eller lungeembolektomi, da sikkerhet og effekt for Rivaroxaban Viatrix ikke er fastslått ved slike kliniske tilstander.

Spinal-/epiduralanestesi eller -punksjon

Når nevroaksial anestesi (spinal-/epiduralanestesi) eller spinal-/epiduralpunksjon brukes, har pasienter som behandles med antitrombotiske midler til forebygging av tromboemboliske komplikasjoner, risiko for å utvikle epiduralt eller spinalt hematoma som kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Risikoen for slike hendelser kan øke ved postoperativ bruk av inneliggende epiduralkatetre eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen. Risikoen kan også øke ved traumatisk eller gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasientene må overvåkes hyppig med tanke på tegn og symptomer på nedsatt neurologisk

funksjon (f.eks. nummenhet eller svakhet i bena, tarm- eller blæredysfunksjon). Ved nevrologisk utfall er rask diagnostisering og behandling nødvendig. Før nevroaksial intervensjon må legen veie de potensielle fordelene opp mot risiko hos antikoagulerende pasienter og hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse. I slike situasjoner er det ingen klinisk erfaring med bruk av 20 mg rivaroksaban. For å redusere mulig risiko for blødninger som er forbundet med samtidig bruk av rivaroksaban og nevroaksial anestesi (epidural/spinal) eller spinalpunksjon, bør det tas hensyn til den farmakokinetiske profilen for rivaroksaban. Innsetting og uttak av et epiduralkateter eller lumbalpunksjon utføres helst når antikoagulanteffekten for rivaroksaban er beregnet å være lav. Det eksakte tidspunktet for å oppnå en tilstrekkelig lav antikoagulanteffekt hos hver enkelt pasient er imidlertid ukjent og bør veies opp mot hvor mye den diagnostiske prosedyren haster.

Basert på den generelle PK-karakteristikken ved minst 2x halveringstiden, bør det gå minst 18 timer etter siste administrering av rivaroksaban hos unge voksne pasienter og 26 timer hos eldre pasienter før et epiduralkateter fjernes (se pkt. 5.2). Etter at kateteret er fjernet, bør det gå minst 6 timer før administrering av den neste rivaroksabandosen.

Ved traumatisk punksjon må administrering av rivaroksaban utsettes i 24 timer.

Det finnes ingen tilgjengelige data om timing av innsetting eller fjerning av nevroaksialt kateter hos barn som er under behandling med Rivaroxaban Viatrix. I slike tilfeller skal rivaroksaban seponeres og en kortvirkende parenteral antikoagulant vurderes.

Doseringsanbefalinger før og etter invasive prosedyrer og kirurgiske inngrep

Dersom det er behov for en invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep bør behandlingen med Rivaroxaban Viatrix 20 mg avbrytes minst 24 timer før inngrepet, dersom dette er mulig og basert på en klinisk vurdering av legen. Dersom inngrepet ikke kan utsettes, skal økt blødningsrisiko vurderes mot behovet for rask utførelse av inngrepet.

Rivaroxaban Viatrix bør gjenopptas så snart som mulig etter invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep, dersom den kliniske situasjonen tillater dette og tilstrekkelig hemostase er etablert, noe som bestemmes av behandelende lege (se pkt. 5.2).

Eldre pasienter

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

Hudreaksjoner

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

Informasjon om hjelpestoffer

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

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. doseenheter, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

CYP3A4- og P-gp-hemmere

Samtidig administrering av rivaroksaban og ketokonazol (400 mg én gang daglig) eller ritonavir (600 mg to ganger daglig) økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC 2,6/2,5 ganger, og økte rivaroksabans gjennomsnittlige C_{max} med 1,7/1,6 ganger med signifikante økninger i farmakodynamiske effekter, noe som

kan føre til økt blødningsrisiko. Rivaroxaban Viatrix anbefales derfor ikke brukt hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med azolantimykotika som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol eller HIV-proteasehemmere. Disse virkestoffene er sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp (se pkt. 4.4).

Virkestoffer som er sterke hemmere av bare én av rivaroksabans eliminasjonsveier, enten CYP3A4 eller P-gp, forventes å øke plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban i mindre grad. Klaritromycin (500 mg to ganger daglig) f.eks., vurdert som en sterk hemmer av CYP3A4 og en moderat hemmer av P-gp, økte rivaroksabans gjennomsnittlig AUC med 1,5 ganger og C_{max} med 1,4 ganger. Interaksjonen med klaritromycin er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter. (Vedrørende pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 4.4).

Erytromycin (500 mg tre ganger daglig), som er en moderat hemmer av CYP3A4 og P-gp, økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC og C_{max} med 1,3 ganger. Interaksjonen med erytromycin er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter.

Hos personer med lett nedsatt nyrefunksjon økte erytromycin (500 mg tre ganger daglig) rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 1,8 ganger og C_{max} med 1,6 ganger sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Hos personer med moderat nedsatt nyrefunksjon økte erytromycin rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 2,0 ganger og C_{max} med 1,6 ganger sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Effekten av erytromycin er additiv til nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Flukonazol (400 mg én gang daglig), som regnes som en moderat hemmer av CYP3A4, økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 1,4 ganger og gjennomsnittlige C_{max} med 1,3 ganger. Interaksjonen med flukonazol er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter. (Se pkt. 4.4 for pasienter med nedsatt nyrefunksjon).

Da det foreligger begrensede kliniske data for dronedaron, bør samtidig administrering med rivaroksaban unngås.

Antikoagulantia

Etter samtidig administrering av enoksaparin (40 mg enkeltdose) og rivaroksaban (10 mg enkeltdose), ble det observert en additiv effekt på anti-faktor Xa-aktiviteten uten noen tilleggseffekter på koagulasjonsprøver (PT, aPTT). Enoksaparin påvirket ikke rivaroksabans farmakokinetikk.

På grunn av den økte blødningsrisikoen må det utvises forsiktighet hvis pasienten samtidig behandles med andre antikoagulantia (se pkt. 4.3 og 4.4).

NSAIDs/blodplateaggregasjonshemmere

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

Klopidogrel (300 mg initialdose etterfulgt av 75 mg vedlikeholdsdose) viste ingen farmakokinetisk interaksjon med rivaroksaban (15 mg), men i en undergruppe av pasienter ble det observert en relevant økning i blødningstiden som ikke var forbundet med blodplateaggregasjon, P-selektin- eller GPIIb/IIIa-reseptornivåer.

Det må utvises forsiktighet hvis pasienten samtidig behandles med NSAIDs (inkludert acetylsalisylsyre) og blodplateaggregasjonshemmere, da disse legemidlene vanligvis øker blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

SSRI/SNRI

Som for andre antikoagulantia, finnes det en mulighet for at pasienter har økt risiko for blødninger ved samtidig bruk av SSRI eller SNRI, på grunn av effekten disse er rapportert å ha på blodplater. Ved samtidig bruk i det kliniske studie-programmet for rivaroksaban, ble numerisk høyere frekvens av alvorlige og ikke-alvorlige, klinisk relevante blødninger observert i alle behandlingsgruppene.

Warfarin

Hos pasienter som går over fra vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0-3,0) til rivaroksaban (20 mg) eller fra rivaroksaban (20 mg) til warfarin (INR 2,0-3,0) økte protrombintid/INR (Neoplastin) mer enn additivt (individuelle INR-verdier inntil 12 kan observeres), mens effekter på aPTT, hemming av faktor Xa-aktivitet og endogent trombinpotensial var additive.

Dersom det er behov for å teste de farmakodynamiske effektene av rivaroksaban i overgangsperioden kan anti-faktor Xa-aktivitet, PiCT (prothrombinase-induced clotting time) og HepTest brukes, da disse testene ikke påvirkes av warfarin. På den fjerde dagen etter siste warfarindose, viste alle testene (inkludert PT, aPTT, hemming av faktor Xa-aktivitet og ETP) kun effekten av rivaroksaban.

Dersom det er ønskelig å teste de farmakodynamiske effektene av warfarin i overgangsperioden, kan INR-målinger benyttes ved C_{trough} for rivaroksaban (24 timer etter forrige inntak av rivaroksaban), da denne testen påvirkes minimalt av rivaroksaban ved dette tidspunktet.

Ingen farmakokinetisk interaksjon er observert mellom warfarin og rivaroksaban.

CYP3A4-indusere

Samtidig administrering av rivaroksaban og den sterke CYP3A4-induseren rifampicin førte til en reduksjon på ca. 50 % i rivaroksabans gjennomsnittlige AUC, med parallelle reduksjoner i farmakodynamiske effekter. Samtidig bruk av rivaroksaban og andre sterke CYP3A4-indusere (f.eks. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller prikkperikum (*Hypericum perforatum*)) kan også føre til redusert plasmakonsentrasjon av rivaroksaban. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-indusere bør derfor unngås med mindre pasienten overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på trombose.

Annen samtidig behandling

Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ble observert da rivaroksaban ble gitt samtidig med midazolam (substrat for CYP3A4), digoksin (substrat for P-gp), atorvastatin (substrat for CYP3A4 og P-gp) eller omeprazol (protonpumpehemmer). Rivaroksaban verken hemmer eller induserer viktige CYP-isoformer som CYP3A4.

Laboratorieparametere

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerhet og effekt av Rivaroxaban Viatrix har ikke blitt fastslått hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). På grunn av mulige reproduksjonstoksiske effekter, blødningsrisiko og funn som viser at rivaroksaban passerer placenten, er Rivaroxaban Viatrix kontraindisert hos gravide (se pkt. 4.3).

Kvinner i fertil alder bør unngå å bli gravide under behandling med rivaroksaban.

Amming

Sikkerhet og effekt av Rivaroxaban Viatrix har ikke blitt fastslått hos kvinner som ammer. Data fra dyr indikerer at rivaroksaban utskilles i morsmelk. Rivaroxaban Viatrix er derfor kontraindisert hos kvinner som ammer (se pkt. 4.3). Det må derfor tas en beslutning hvorvidt amming skal avbrytes eller om pasienten skal avslutte/avstå fra behandling.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

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

Indikasjon	Antall pasienter*	Total døgndose	Maksimal behandlingsvarighet
Forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi	6097	10 mg	39 dager
Forebygging av VTE hos klinisk syke pasienter	3997	10 mg	39 dager
Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall	6790	Dag 1-21: 30 mg Dag 22 osv.: 20 mg Etter minst 6 måneder: 10 mg eller 20 mg	21 måneder
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos nyfødte født på termin, og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	329	Dose justert etter kroppsvekt for å oppnå en tilsvarende eksponering som det som er observert hos voksne behandlet for DVT med 20 mg rivaroksaban én gang daglig	12 måneder
Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	7750	20 mg	41 måneder
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	10 225	Henholdsvis 5 mg eller 10 mg administrert samtidig med enten acetylsalisylsyre eller acetylsalisylsyre pluss klopidogrel eller tiklopidin	31 måneder
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom	18 244	5 mg administrert samtidig med ASA eller 10 mg alene	47 måneder
	3256**	5 mg administrert samtidig med ASA	42 måneder

* Pasienter som er eksponert for minst én dose rivaroksaban

** Fra VOYAGER PAD-studien

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

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

Indikasjon	Enhver blødning	Anemi
Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi	6,8 % av pasientene	5,9 % av pasientene
Forebygging av venøs tromboembolisme hos klinisk syke pasienter	12,6 % av pasientene	2,1 % av pasientene
Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall	23 % av pasientene	1,6 % av pasientene
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos nyfødte født på termin, og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	39,5 % av pasientene	4,6 % av pasientene
Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	28 per 100 pasientår	2,5 per 100 pasientår
Forebygging av aterosklerotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	22 per 100 pasientår	1,4 per 100 pasientår
Forebygging av aterosklerotiske hendelser hos pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom	6,7 per 100 pasientår	0,15 per 100 pasientår**
	8,38 per 100 pasientår [#]	0,74 per 100 pasientår*** [#]

* For alle rivaroksabanstudiene ble alle blødningsepisoder registrert, rapportert og vurdert.

** I COMPASS-studien er det en lav forekomst av anemi, fordi det er brukt en selektiv tilnærming til registrering av bivirkninger.

*** En selektiv tilnærming til bivirkningsregistrering ble brukt

Fra VOYAGER PAD-studien

Bivirkningstabell

Frekvensene for bivirkningene som er rapportert med rivaroksaban hos voksne og pediatriske pasienter, er oppsummert i tabell 3 etter organklasser (MedDRA) og etter frekvens.

Frekvenser er definert som:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

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

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

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

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				
Smertesmerter i ekstremiteter ^A	Hemartrose	Muskelblødning		Kompartmentsyndrom sekundært til en blødning
Sykdommer i nyre og urinveier				

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

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Feber ^A , perifert ødem, nedsatt generell styrke og energi (inkl. fatigue, asteni)	Uvelhet (inkl. sykdomsfølelse)	Lokalt ødem ^A		
---	--------------------------------	--------------------------	--	--

Undersøkelser

	Forhøyet LDH ^A , forhøyet lipase ^A , forhøyet amylase ^A			
--	--	--	--	--

Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer

Blødning etter inngrep (inkl. postoperativ anemi og blødning fra sår), kontusjon, sårsekresjon ^A		Vaskulær pseudoaneurisme ^C		
---	--	---------------------------------------	--	--

- A: Observert ved forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- og kneprotesekirurgi
- B: Observert som svært vanlig ved behandling av dyp venetrombose, lungeemboli og forebygging av tilbakefall hos kvinner <55 år
- C: Observert som mindre vanlige ved forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom (etter perkutan koronarintervensjon)
- * En forhåndsspesifisert selektiv tilnærming til bivirkningsregistreringen ble brukt i utvalgte fase III-studier. Forekomsten av bivirkninger økte ikke og ingen nye bivirkninger ble identifisert etter analyse av disse studiene.

Beskrivelse av enkelte bivirkninger

På grunn den farmakologiske virkningsmekanismen kan bruk av Rivaroxaban Viatrix være forbundet med økt risiko for skjult eller synlig blødning fra alt vev eller organer, noe som kan føre til posthemorragisk anemi. Tegn, symptomer og alvorlighetsgrad (inkludert dødelig utgang) vil variere ut fra lokalisering, grad eller omfang av blødningen og/eller anemien (se pkt. 4.9 "Behandling av blødninger"). I de kliniske studiene var blødninger i slimhinner (dvs. epistaksis, gingival-, gastrointestinal-, og urogenitalblødninger, inkludert unormale vaginalblødninger eller økte menstruasjonsblødninger) og anemi hyppigere ved langtidsbehandling med rivaroxaban enn ved VKA-behandling. I tillegg til egnet klinisk overvåking kan derfor laboratorietesting av hemoglobin/hematokrit være nyttig for å oppdage skjulte blødninger og fastslå klinisk relevans av synlige blødninger, der dette anses som hensiktsmessig. Blødningsrisikoen kan være økt hos visse pasientgrupper, f.eks. pasienter med ukontrollert alvorlig arteriell hypertensjon og/eller ved samtidig behandling som påvirker hemostasen (se pkt 4.4 "Blødningsrisiko"). Menstruasjonsblødninger kan øke

og/eller bli forlenget. Blødningskomplikasjoner kan manifesteres som svakhet, blekhet, svimmelhet, hodepine eller uforklarlig hevelse, dyspné og uforklarlig sjokk. I noen tilfeller er symptomer på hjerteiskemi som brystmerter eller angina pectoris observert som en konsekvens av anemi.

Kjente komplikasjoner sekundært til alvorlig blødning, slik som kompartmentsyndrom og nyresvikt pga. hypoperfusjon, eller antikoagulantrelatert nefropati er rapportert for Rivaroxaban Viatrix. Det må derfor tas hensyn til muligheten for blødning ved evaluering av tilstanden til enhver antikoagulert pasient.

Pediatriisk populasjon

Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE

Sikkerhetsvurderingen hos barn og ungdom er basert på sikkerhetsdata fra to åpne fase II-studier og én åpen fase III-studie med aktive kontroller hos pediatrike pasienter i alderen nyfødt til under 18 år.

Sikkerhetsfunnene var generelt sett tilsvarende for rivaroksaban og komparatoren i de forskjellige pediatrike aldersgruppene. Totalt var sikkerhetsprofilen hos de 412 barna og ungdommene som ble behandlet med rivaroksaban, tilsvarende den som ble observert hos den voksne populasjonen og samsvarende på tvers av aldersundergruppene, selv om vurderingen er begrenset av det lave antallet pasienter.

Hos pediatrike pasienter ble hodepine (svært vanlig, 16,7 %), feber (svært vanlig, 11,7 %), epistaksis (svært vanlig, 11,2 %), oppkast (svært vanlig, 10,7 %), takykardi (vanlig, 1,5 %), økning i bilirubin (vanlig, 1,5 %) og økt konjugert bilirubin (mindre vanlig, 0,7 %) rapportert oftere enn hos voksne. Som med den voksne populasjonen ble menoragi observert hos 6,6 % (vanlig) av jenter etter menarke. Trombocytopeni som observert etter markedsføring i den voksne populasjonen, var vanlig (4,6 %) i kliniske studier med pediatrike pasienter. Bivirkningene hos pediatrike pasienter var hovedsakelig av mild til moderat alvorlighetsgrad.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

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

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

Behandling av blødninger

Dersom en blødningskomplikasjon oppstår hos en pasient som får rivaroksaban, skal neste administrering av rivaroksaban utsettes eller behandlingen seponeres, etter behov. Rivaroksaban har en halveringstid på ca. 5-13 timer hos voksne. Halveringstiden hos barn estimert ved hjelp av farmakokinetisk populasjons (popPK)-modellering er kortere (se pkt. 5.2). Behandling skal tilpasses individuelt ut fra alvorlighetsgrad og lokalisering av blødningen. Egnede symptomatiske behandling kan brukes ved behov, f.eks. mekanisk kompresjon (f.eks. ved alvorlig epistaksis), kirurgiske prosedyrer for blødningskontroll, væskebehandling og hemodynamisk støtte, blodprodukter (pakkede røde blodceller eller ferskfrosset plasma, avhengig av anemi eller koagulopati) eller blodplater.

Hvis blødningen ikke kan kontrolleres med tiltakene nevnt ovenfor bør administrering av enten et spesifikt reverseringsmiddel for faktor Xa-hemmere (andeksanet alfa) som motvirker rivaroksabans farmakodynamiske effekter, eller en spesifikk prokoagulant som f.eks. protrombinkompleksskonsentrat (PCC), aktivert protrombinkompleksskonsentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa), vurderes. Det er imidlertid svært lite klinisk erfaring med bruk av disse legemidlene hos voksne og hos barn som får rivaroksaban. Anbefalingen er også basert på begrensede prekliniske data. Gjentatt dosering av rekombinant faktor VIIa skal vurderes og titreres avhengig av forbedringer i blødningsstatus.

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

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

hos personer som får rivaroksaban. På grunn av den høye graden av plasmaproteinbinding er rivaroksaban antagelig ikke dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamiske effekter

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

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

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

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

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

Pediatrisk populasjon

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

når anti-Xa-testen brukes for å kvantifisere plasmakonsentrasjonene av rivaroksaban hos barn. En terskelverdi for effekt- eller sikkerhetshendelser har ikke blitt fastslått.

Klinisk effekt og sikkerhet

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

Det kliniske programmet for rivaroksaban ble utformet for å vise effekten av rivaroksaban ved forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer.

I den pivotale dobbeltblinde ROCKET AF-studien, fikk 14 264 pasienter enten rivaroksaban 20 mg én gang daglig (15 mg én gang daglig hos pasienter med kreatininclearance 30-49 ml/minutt), eller warfarin titrert til INR-verdi på 2,5 (terapeutisk område 2,0-3,0). Mediantiden for behandlingen var 19 måneder og samlet behandlingsvarighet var opptil 41 måneder.

34,9 % av pasientene ble behandlet med acetylsalisylsyre og 11,4 % ble behandlet med klasse III-antiarytmika, inkludert amiodaron.

Rivaroksaban var "non-inferior" i forhold til warfarin når det gjaldt det primære sammensatte endepunktet for slag og ikke-CNS systemisk emboli. Hos populasjonen som fikk behandling per-protokoll oppsto slag eller systemisk emboli hos 188 pasienter behandlet med rivaroksaban (1,71 % per år) og 241 med warfarin (2,16 % per år) (hazardratio (HR) 0,79, 95 % KI: 0,66–0,96, $P < 0,001$ for "non-inferiority"). Blant alle randomiserte pasienter som ble analysert i henhold til "intention-to-treat" (ITT), oppsto primære hendelser hos 269 som fikk rivaroksaban (2,12 % per år) og hos 306 som fikk warfarin (2,42 % per år) (HR: 0,88, 95 % KI: 0,74-1,03, $p < 0,001$ for "non-inferiority", $p = 0,117$ for "superiority"). Resultater for sekundære endepunkter som ble testet i hierarkisk rekkefølge i ITT-analysen, er angitt i tabell 4.

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

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

Tabell 4: Sikkerhetsresultater fra fase III ROCKET AF

Studiepopulasjon	ITT-analyser av effekt hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer		
Behandlingsdose	Rivaroksaban 20 mg én gang daglig (15 mg én gang daglig hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon) Antall hendelser (100 pasientår)	Warfarin titrert til INR-verdi på 2,5 (terapeutisk intervall 2,0-3,0) Antall hendelser (100 pasientår)	HR (95 % KI) p-verdi, test for superiority
Slag og ikke-CNS systemisk emboli	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74-1,03) 0,117
Slag, ikke-CNS systemisk emboli og vaskulær død	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84-1,05) 0,265
Slag, ikke-CNS systemisk emboli, vaskulær død og myokardinfarkt	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83-1,03) 0,158
Slag	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76-1,07) 0,221
Ikke-CNS systemisk emboli	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42-1,32) 0,308
Myokardinfarkt	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72-1,16) 0,464

Tabell 5: Sikkerhetsresultater fra fase III ROCKET AF

Studiepopulasjon	Pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer ^{a)}		
	20 mg rivaroksaban én gang daglig (15 mg én gang daglig hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon) Antall hendelser (100 pasientår)	Warfarin titrert til INR-verdi på 2,5 (terapeutisk intervall 2,0-3,0) Antall hendelser (100 pasientår)	HR (95 % KI) p-verdi
Alvorlig og ikke alvorlig klinisk relevant blødning	1,475 (14,91)	1,449 (14,52)	1,03 (0,96-1,11) 0,442
Alvorlig blødning	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90-1,20) 0,576
Død pga. blødning*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31-0,79) 0,003
Blødning i kritiske organer*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53-0,91) 0,007
Intrakraniell blødning*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47-0,93) 0,019
Fall i hemoglobinverdier*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03-1,44) 0,019
Overføring av 2 eller flere enheter, pakkede røde blodceller eller fullblod*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01-1,55) 0,044
Ikke alvorlig klinisk relevant blødning	1,185 (11,80)	1,151 (11,37)	1,04 (0,96-1,13) 0,345
Dødelighet av alle årsaker	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70-1,02) 0,073

a) Sikkerhetspopulasjon, under behandling

* Nominelt signifikant

I tillegg til fase III-studien ROCKET AF er det utført en prospektiv, enarmet, ikke-intervensjons-, åpen kohortstudie (XANTUS) etter markedsføring, med sentral bedømmelse av utfall, som omfattet tromboemboliske hendelser og alvorlige blødninger. 6785 pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer ble inkludert for å forebygge slag og ikke-CNS systemisk emboli i klinisk praksis. Gjennomsnittlig CHADS₂- og HAS-BLED-score i XANTUS var begge 2,0, sammenlignet med gjennomsnittlig CHADS₂- og HAS-BLED-score på henholdsvis 3,5 og 2,8 i ROCKET AF. Alvorlige blødninger oppsto med en hyppighet på 2,1 per 100 pasientår. Fatale blødninger ble rapportert med en hyppighet på 0,2 per 100 pasientår og intrakranielle blødninger med en hyppighet på 0,4 per 100 pasientår. Slag eller ikke-CNS systemisk emboli ble rapportert med en hyppighet på 0,8 per 100 pasientår.

Disse observasjonene i klinisk praksis er i overensstemmelse med den etablerte sikkerhetsprofilen for denne indikasjonen.

Pasienter som gjennomgår konvertering

En prospektiv, randomisert, åpen, multisenter, eksplorativ studie med blindet endepunktsvurdering (X-VERT) ble utført med 1504 pasienter (ikke tidligere behandlet med orale antikoagulanter, og forhåndsbehandlet) med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer henvist til konvertering, for å sammenligne av rivaroksaban med dosejustert VKA (randomisert 2:1) for forebygging av kardiovaskulære hendelser. Transøsofageal ekkokardiografi-veiledet konvertering (1-5 dager med forhåndsbehandling) eller konvensjonell konvertering (minst 3 uker med forhåndsbehandling) ble anvendt. Det primære endepunktet for effekt (alle typer slag, forbigående iskemisk anfall, ikke-CNS systemisk emboli, myokardinfarkt og kardiovaskulær død) oppsto hos 5 pasienter (0,5 %) i rivaroksabangruppen (n = 978) og hos 5 pasienter (1,0 %) i VKA-gruppen (n = 492, relativ risiko 0,50; 95 % KI 0,15-1,73, modifisert ITT-populasjon). Det primære endepunktet for sikkerhet (kraftig blødning) oppsto hos 6 pasienter (0,6 %) og 4 pasienter (0,8 %) i henholdsvis rivaroksabangruppene (n = 988) og VKA-gruppene (n = 499), (relativ risiko 0,76; 95 % KI 0,21-

2,67, sikkerhetspopulasjon). Denne eksplorative studien viste tilsvarende effekt og sikkerhet for behandlingsgruppene med rivaroksaban og VKA med hensyn til konvertering.

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

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

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

Gruppe 2 fikk rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig pluss dobbel platehemmende behandling (DAPT), dvs. klopidogrel 75 mg (eller alternativ P2Y12-hemmer) pluss lavdose acetylsalisylsyre (ASA) i 1, 6 eller 12 måneder, etterfulgt av rivaroksaban 15 mg (eller 10 mg for personer med kreatininclearance 30-49 ml/minutt) én gang daglig pluss lavdose ASA. Gruppe 3 fikk dosejustert VKA pluss DAPT i 1, 6 eller 12 måneder, etterfulgt av dosejustert VKA pluss lavdose acetylsalisylsyre.

Det primære sikkerhetsendepunktet, klinisk signifikante blødningshendelser, oppstod hos 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) og 167 (24,0 %) personer i henholdsvis gruppe 1, gruppe 2 og gruppe 3 (henholdsvis HR 0,59; 95 % KI 0,47-0,76; $p < 0,001$ og HR 0,63; 95 % KI 0,50-0,80; $p < 0,001$). Det sekundære endepunktet (sammensatt av kardiovaskulære hendelser, kardiovaskulær død, myokardinfarkt eller hjerneslag) oppstod hos henholdsvis 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) og 36 (5,2 %) personer i henholdsvis gruppe 1, gruppe 2 og gruppe 3. Hvert av rivaroksaban-regimene viste signifikant reduksjon i klinisk signifikante blødningshendelser sammenlignet med VKA-regimet hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som gjennomgikk en PCI med innsetting av stent.

Hovedformålet med PIONEER AF-PCI var å vurdere sikkerheten. Data vedrørende effekt (inkludert tromboemboliske hendelser) hos denne populasjonen er begrenset.

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

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

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

I Einstein DVT deltok 3449 pasienter med akutt DVT, der behandling av DVT og forebygging av tilbakevendende DVT og LE ble undersøkt (pasienter med symptomatisk LE var ikke med i denne studien). Behandlingsvarigheten var 3, 6 eller 12 måneder, avhengig av klinisk vurdering av utprøver. I de tre første ukene av behandlingen av akutt DVT ble 15 mg rivaroksaban gitt to ganger daglig. Deretter ble 20 mg rivaroksaban gitt én gang daglig.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

I Einstein PE-studien (se tabell 7) ble det vist at rivaroksaban var "non-inferior" til enoksaparin/VKA når det gjaldt det primære endepunktet for effekt ($p < 0,0026$ (test for "non-inferiority"), HR: 1,123 (0,749-1,684)). Den forhåndsspesifiserte samlede kliniske fordelene (primære endepunkter for effekt pluss alvorlige blødningsepisoder) ble rapportert med en HR på 0,849 ((95 % KI: 0,633-1,139), nominell p-verdi $p = 0,275$). INR-verdiene lå innenfor det terapeutiske området i gjennomsnitt 63 % av tiden for studiens gjennomsnittlige behandlingstid på 215 dager, og 57 %, 62 % og 65 % av tiden i gruppene med

behandlingstid bestemt til henholdsvis 3, 6 og 12 måneder. I gruppen som fikk enoksaparin/VKA var det ingen tydelig sammenheng mellom gjennomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid i terapeutisk område på 2,0-3,0) på studiesenternivå i like store tertiler og insidensen av tilbakevendende VTE (P = 0,082 for interaksjon). I den høyeste tertilen basert på studiesenter var HR for rivaroksaban versus warfarin 0,642 (95 % KI: 0,277-1,484).

Forekomsten av det primære endepunktet for sikkerhet (alvorlige eller klinisk relevante ikke alvorlige blødningsepisoder) var noe lavere i behandlingsgruppen som fikk rivaroksaban (10,3 % (249/2412)) enn i behandlingsgruppen som fikk enoksaparin/VKA (11,4 % (274/2405)). Forekomsten av det sekundære endepunktet for sikkerhet (alvorlige blødningsepisoder) var lavere i gruppen som fikk rivaroksaban (1,1 % (26/2412)) enn i gruppen som fikk enoksaparin/VKA (2,2 % (52/2405)) med en HR på 0,493 (95 % KI: 0,308-0,789).

Tabell 7: Effekt- og sikkerhetsresultater fra fase III Einstein PE

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

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

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

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

Det ble utført en forhåndsspesifisert samlet analyse av resultatene av Einstein DVT- og Einstein PE-studiene (se tabell 8).

Tabell 8: Effekt- og sikkerhetsresultater fra samlede analyser for fase III Einstein DVT og Einstein PE

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

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

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

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

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

I Einstein Extension-studien (se tabell 9) var rivaroksaban bedre enn placebo for de primære og sekundære endepunktene for effekt. For det primære endepunktet for sikkerhet (alvorlige blødningsepisoder) var det en ikke-signifikant numerisk høyere forekomst for pasienter behandlet med 20 mg rivaroksaban én gang daglig sammenlignet med placebo. Det sekundære endepunktet for sikkerhet (alvorlige eller klinisk relevante ikke alvorlige blødningsepisoder) viste en høyere forekomst hos pasienter behandlet med 20 mg rivaroksaban én gang daglig sammenlignet med placebo.

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

Studiepopulasjon	1197 pasienter, fortsatt behandling og forebygging av tilbakevendende VTE	
Behandlingsdose og varighet	Rivaroksaban ^{a)} 6 eller 12 måneder N = 602	Placebo 6 eller 12 måneder N = 594
Symptomatisk tilbakevendende VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Fatal LE/død der LE ikke kan utelukkes	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Alvorlig blødning	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinisk relevant ikke alvorlig blødning	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroksaban 20 mg én gang daglig

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

I Einstein Choice-studien (se tabell 10) var både rivaroksaban 20 mg og 10 mg bedre enn 100 mg acetylsalisylsyre for det primære endepunktet for effekt. Resultatet av primærendepunktet for sikkerhet (alvorlige blødningsepisoder) var tilsvarende for pasienter som ble behandlet med rivaroksaban 20 mg og 10 mg én gang daglig sammenlignet med 100 mg acetylsalisylsyre.

Tabell 10: Effekt- og sikkerhetsresultater fra fase III Einstein Choice

Studiepopulasjon	3396 pasienter, fortsatt forebygging av tilbakevendende VTE		
Behandlingsdose	Rivaroksaban 20 mg én gang daglig N = 1107	Rivaroksaban 10 mg én gang daglig N = 1127	ASA 100 mg én gang daglig N = 1131
Median behandlingsvarighet [interkvartilbredde]	349 [189-362] dager	353 [190-362] dager	350 [186-362] dager
Symptomatisk tilbakevendende VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Fatal LE/død hvor LE ikke kan utelukkes	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symptomatisk tilbakevendende VTE, MI, slag, eller ikke-CNS systemisk embolisme	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Alvorlig blødning	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symptomatisk tilbakevendende VTE eller alvorlig blødning (samlet klinisk fordel)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ ("superiority") rivaroksaban 20 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig;

HR = 0,34 (0,20-0,59)

** $p < 0,001$ ("superiority") rivaroksaban 10 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig;

HR = 0,26 (0,14-0,47)

⁺ Rivaroksaban 20 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig; HR = 0,44 (0,27-0,71),

$p = 0,0009$ (nominell)

⁺⁺ Rivaroksaban 10 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig; HR = 0,32 (0,18-0,55),

$p < 0,0001$ (nominell)

I tillegg til fase III-programmet EINSTEIN er det utført en prospektiv, ikke-intervensjons-, åpen kohortstudie (XALIA) med sentral bedømmelse av utfall, som omfattet tilbakevendende VTE, alvorlige blødninger og død. 5142 pasienter med akutt DVT ble inkludert for å undersøke sikkerhet ved langvarig bruk av rivaroksaban sammenlignet med standard antikoagulasjonsbehandling i klinisk praksis. Frekvensen av alvorlige blødninger, tilbakevendende VTE og alle dødsårsaker for rivaroksaban var henholdsvis 0,7 %, 1,4 % og 0,5 %. Det var forskjeller i pasientenes baselinekarakteristika som alder, kreft og nedsatt nyrefunksjon. En forhåndsdefinert stratifisert propensity score analyse ble brukt for å korrigere forskjeller i baselinekarakteristika, men til tross for dette kan gjenværende konfundering påvirke resultatene. Justerte HR ved sammenligning av rivaroksaban og standardbehandling for alvorlig blødning, tilbakevendende VTE og alle dødsårsaker var henholdsvis 0,77 (95 % KI 0,40-1,50), 0,91 (95 % KI 0,54-1,54) og 0,51 (95 % KI 0,24-1,07).

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

Pediatrik populasjon

Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos pediatriske pasienter

Totalt 727 barn med bekreftet akutt VTE, der 528 fikk rivaroksaban, ble studert i 6 åpne, pediatriske multisenterstudier. Kroppsvektjustert dosering hos pasienter fra nyfødt til under 18 år resulterte i rivaroksabaneksponering tilsvarende det som ble observert hos voksne DVT-pasienter behandlet med rivaroksaban 20 mg én gang daglig, som bekreftet i fase III-studien (se pkt. 5.2).

EINSTEIN Junior fase III-studien var en randomisert, aktiv-kontrollert, åpen, klinisk multisenterstudie med 500 pediatriske pasienter (i alderen nyfødt til < 18 år) med bekreftet akutt VTE. Det var 276 barn i alderen 12 til < 18 år, 101 barn i alderen 6 til < 12 år, 69 barn i alderen 2 til < 6 år og 54 barn i alderen < 2 år.

Indeks VTE ble klassifisert som enten sentralt venekateter-relatert VTE (CVC-VTE: 90/335 pasienter i rivaroksabangruppen, 37/165 pasienter i sammenligningsgruppen), cerebral vene- og sinusvenetrombose (CVST: 74/335 pasienter i rivaroksabangruppen, 43/165 pasienter i sammenligningsgruppen) og alle andre, inkludert DVT og LE (ikke-CVC-VTE: 171/335 pasienter i rivaroksabangruppen, 85/165 pasienter i sammenligningsgruppen). Den vanligste presentasjonen av indekstrombose hos barn i alderen 12 til < 18 år var ikke-CVC-VTE hos 211 (76,4 %); hos barn i alderen 6 til < 12 år og alderen 2 til < 6 år var CVST hos henholdsvis 48 (47,5 %) og 35 (50,7 %); og hos barn i alderen < 2 år var CVC-VTE hos 37 (68,5 %). Det var ingen barn < 6 måneder med CVST i rivaroksabangruppen. 22 av pasientene med CVST hadde infeksjon i sentralnervesystemet (13 pasienter i rivaroksabangruppen og 9 pasienter i sammenligningsgruppen).

VTE ble utløst av vedvarende, forbigående eller både vedvarende og forbigående risikofaktorer hos 438 (87,6 %) barn.

Pasienter som fikk initiell behandling med terapeutiske doser av UFH, LMWH eller fondaparinuks i minst 5 dager og ble randomisert 2:1 til å motta enten kroppsvektjusterte doser av rivaroksaban eller komparatorgruppe (hepariner, VKA) for en hovedstudiebehandlingsperiode på 3 måneder (1 måned for barn < 2 år med CVC-VTE). Ved slutten av hovedstudiebehandlingsperioden ble bildediagnostikken som ble tatt ved baseline, gjentatt, hvis det var klinisk mulig. Studiebehandlingen kunne stoppes på dette tidspunktet eller fortsettes i opptil totalt 12 måneder (opptil 3 måneder for barn < 2 år med CVC-VTE) i henhold til legens skjønn.

Det primære endepunktet for effekt var symptomatisk tilbakevendende VTE. Det primære endepunktet for sikkerhet var sammensetningen av alvorlig blødning og klinisk relevant ikke-alvorlig blødning (CRNMB – Clinically Relevant Non-Major Bleeding). Alle effekt- og sikkerhetsutfall ble vurdert av en uavhengig komité blindet for behandlingstildeling. Effekt- og sikkerhetsresultater vises i tabell 11 og 12 nedenfor.

Tilbakevendende VTE-er forekom i rivaroksabangruppen hos 4 av 335 pasienter og i sammenligningsgruppen hos 5 av 165 pasienter. Sammensetningen av alvorlige blødninger og CRNMB ble rapportert hos 10 av 329 pasienter (3 %) behandlet med rivaroksaban og hos 3 av 162 pasienter (1,9 %) behandlet med komparator. Samlet klinisk fordel (symptomatisk tilbakevendende VTE pluss alvorlige blødningsepisoder) ble rapportert i rivaroksabangruppen hos 4 av 335 pasienter og i sammenligningsgruppen hos 7 av 165 pasienter. Normalisering av trombebyrden ved gjentatt avbildning forekom hos 128 av 335 pasienter med rivaroksabanbehandling og hos 43 av 165 pasienter i sammenligningsgruppen. Disse funnene var generelt sett tilsvarende mellom aldersgruppene. Det var 119 (36,2 %) barn som fikk behandlingsrelaterte blødninger i rivaroksabangruppen og 45 (27,8 %) barn i sammenligningsgruppen.

Tabell 11: Effekteresultater ved slutten av hovedbehandlingsperioden

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

* FAS= fullstendig analysesett, alle barn som ble randomisert

Tabell 12: Sikkerhetsresultater ved slutten av hovedbehandlingsperioden

	Rivaroksaban N=329*	Komparator N=162*
Sammensetning: Alvorlig blødning + CRNMB (primært sikkerhetsutfall)	10 (3,0 %; 95 % KI 1,6-5,5 %)	3 (1,9 %; 95 % KI 0,5-5,3 %)
Alvorlig blødning	0 (0,0 %; 95 % KI 0,0-1,1 %)	2 (1,2 %; 95 % KI 0,2-4,3 %)
Alle behandlingsrelaterte blødninger	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

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

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

Pasienter med høy risiko for trippel-positiv antifosfolipidsyndrom

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

Pediatrik populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Følgende informasjon er basert på data innhentet hos voksne.

Rivaroksaban absorberes raskt med maksimumskonsentrasjoner (C_{max}) 2-4 timer etter tablettinntak.

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

Pga. redusert absorpsjonsgrad er oral biotilgjengelighet 66 % for 20 mg tablett i fastende tilstand. Når rivaroksaban 20 mg tablett tas sammen med mat, er det sett en økning i gjennomsnittlig AUC på 39 %, sammenlignet med tablettinntak i fastende tilstand. Dette indikerer en nesten fullstendig absorpsjon og høy oral biotilgjengelighet. Rivaroksaban 15 mg og 20 mg skal tas sammen med mat (se pkt. 4.2).

Rivaroksabans farmakokinetikk er nærmest lineær opp til ca. 15 mg én gang daglig i fastende tilstand. I mett tilstand viste rivaroksaban 10 mg, 15 mg og 20 mg tablett doseproposjonalitet. Ved høyere doser rivaroksaban vises en oppløsningsbegrenset absorpsjon med nedsatt biotilgjengelighet og redusert absorpsjonshastighet ved økt dose. Variasjonen i rivaroksabans farmakokinetikk er moderat med interindividuell variasjon (CV %) i området 30-40 %.

Absorpsjon av rivaroksaban er avhengig av hvor i gastrointestinaltrakten det frigjøres. Sammenlignet med tablett sees en reduksjon i AUC og C_{max} på henholdsvis 29 % og 56 % når rivaroksaban granulat frigjøres i proksimal tynntarm. Eksponeringen er ytterligere redusert når rivaroksaban frigjøres i distal tynntarm eller i oppadstigende tykktarm. Administrering av rivaroksaban utenfor magesekken bør derfor unngås da dette kan føre til redusert absorpsjon og tilsvarende redusert eksponering for rivaroksaban.

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

Pediatrik populasjon

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

Rivaroksaban 20 mg tablett bør tas ved amming eller sammen med mat (se pkt. 4.2).

Distribusjon

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

Pediatrik populasjon

Det finnes ingen tilgjengelige data om proteinbinding av rivaroksaban i plasma som er spesifikk for barn.

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

Biotransformasjon og eliminasjon

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

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

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

Pediatrisk populasjon

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

Spesielle populasjoner

Kjønn

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

Eldre

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

Forskjellige vektkategorier

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

Hos barn er dosering av rivaroksaban basert på kroppsvekt. En eksplorativ analyse avdekket ikke relevant påvirkning ved undervekt eller fedme på rivaroksabaneksponering hos barn.

Interetniske forskjeller

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

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

Nedsatt leverfunksjon

Hos cirrhotiske voksne med lett nedsatt leverfunksjon (klassifisert som Child Pugh A) var det kun mindre endringer i rivaroksabans farmakokinetikk (gjennomsnittlig økning i rivaroksabans AUC på 1,2 ganger). Dette var nesten sammenlignbart med den friske kontrollgruppen. Hos cirrhotiske pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (klassifisert som Child Pugh B), var det en signifikant økning i rivaroksabans gjennomsnittlige AUC på 2,3 ganger sammenlignet med friske frivillige. AUC for ubundet rivaroksaban var

økt 2,6 ganger. Disse pasientene hadde også redusert renal utskillelse av rivaroksaban, tilsvarende som hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Det foreligger ingen data fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

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

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

Ingen kliniske data er tilgjengelig hos barn med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

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

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

Farmakokinetiske data hos pasienter

Hos pasienter som fikk 20 mg rivaroksaban én gang daglig til behandling av akutt DVT var den geometriske gjennomsnittskonsentrasjonen (90 % prediksjonsintervall) 2-4 timer og ca. 24 timer etter dosering (som tilsvarer cirka maksimum- og minimumskonsentrasjoner i doseringsintervallet) henholdsvis 215 (22-535) og 32 (6-239) mikrogram/liter.

Hos pediatrike pasienter med akutt VTE som fikk kroppsvektjustert rivaroksaban som førte til en eksponering tilsvarende voksne DVT-pasienter som mottok en daglig dose på 20 mg, er de geometriske gjennomsnittskonsentrasjonene (90 % intervall) ved intervaller mellom prøvetakingstidspunktene som tilsvarer cirka maksimums- og minimumskonsentrasjoner i doseringsintervallet, oppsummert i tabell 13.

Tabell 13: Statistikk, oppsummering (geometrisk gjennomsnitt (90 % intervall)) for steady-state plasmakonsentrasjoner (mikrogram/liter) av rivaroksaban etter doseringsregime og alder

Tidsintervaller								
o.d	N	12-< 18 år	N	6-< 12 år				
2,5-4 timer etter dosering	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 timer etter dosering	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
b.i.d.	N	6-< 12 år	N	2-< 6 år	N	0,5-< 2 år		
2,5-4 timer etter dosering	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16 timer etter dosering	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
t.i.d	N	2-< 6 år	N	Fødsel-< 2 år	N	0,5-< 2 år	N	Fødsel-< 0,5 år
0,5-3 timer etter dosering	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 timer etter dosering	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

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

Forholdet farmakokinetikk/farmakodynamikk

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

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt er ikke fastslått ved indikasjonen forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer for barn og ungdom opptil 18 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Laktosemonohydrat
KrySSkarmellosenatrium
Hypromellose
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Talkum
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, rødt (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

Åpnet boks: 180 dager

Knuste tabletter

Knuste rivarokسابantabletter er stabile i vann og i eplepuré i 2 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakninger av PVC/PVdC/aluminiumsfolie som inneholder 14, 28, 30, 98 eller 100 filmdrasjerte tabletter eller perforerte endoseblistere i esker med 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 90 × 1, 98 × 1 eller 100 × 1 filmdrasjerte tabletter eller kalenderpakninger med 14, 28 eller 98 filmdrasjerte tabletter.

Hvite HDPE-bokser med med skrulokk av hvitt, ugjennomsiktig PP med forseglingsfolie av aluminium som inneholder 98 eller 100 filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Knuste tabletter

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

vann. Siden rivaroksabanabsorpsjon er avhengig av hvor virkestoffet frigjøres, skal administrering av rivaroksaban distalt for magen unngås, da dette kan føre til redusert absorpsjon og dermed redusert eksponering for virkestoffet. Administrering av rivaroksabantablett på 15 mg eller 20 mg skal umiddelbart etterfølges av enteral ernæring.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1588/041 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 14 tabletter
EU/1/21/1588/042 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 28 tabletter
EU/1/21/1588/043 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 30 tabletter
EU/1/21/1588/044 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 98 tabletter
EU/1/21/1588/045 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 100 tabletter

EU/1/21/1588/046 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 14 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/047 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 28 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/048 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 30 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/049 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 50 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/050 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 90 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/051 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 98 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/052 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 100 x 1 tabletter (endose)

EU/1/21/1588/053 Boks (HDPE) 98 tabletter
EU/1/21/1588/054 Boks (HDPE) 100 tabletter

EU/1/21/1588/056 Kalenderblister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 14 tabletter
EU/1/21/1588/057 Kalenderblister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 28 tabletter
EU/1/21/1588/058 Kalenderblister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 98 tabletter

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12 november 2021

10. OPPDATERINGSDATO

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

Startpakning

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Viatrix 15 mg tabletter, filmdrasjerte
Rivaroxaban Viatrix 20 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver 15 mg filmdrasjerte tablett inneholder 15 mg rivaroksaban.
Hver 20 mg filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg rivaroksaban.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver 15 mg filmdrasjerte tablett inneholder 28,86 mg laktose (som monohydrat), se pkt. 4.4.
Hver 20 mg filmdrasjerte tablett inneholder 38,48 mg laktose (som monohydrat), se pkt. 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Rosa til mursteinsrød, filmdrasjert, rund, bikonveks tablett med avfaset kant (diameter 6,4 mm) merket med "RX" på den ene siden av tablett og "3" på den andre.
Rødbrun, filmdrasjert, rund, bikonveks tablett med avfaset kant (diameter 7,0 mm) merket med "RX" på den ene siden av tablett og "4" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

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

Anbefalt dose ved oppstart av behandling av akutt DVT eller LE er 15 mg to ganger daglig de første 3 ukene, deretter 20 mg én gang daglig ved fortsatt behandling og forebygging av tilbakevendende DVT og LE.

Kort behandlingsvarighet (minst 3 måneder) bør vurderes hos pasienter med DVT eller LE som fremkalles av alvorlige forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig stor operasjon eller traume). Lengre behandlingsvarighet bør vurderes hos pasienter hvor DVT eller LE ikke har sammenheng med alvorlige, forbigående risikofaktorer, DVT eller LE uten utløsende faktorer eller en historie med tilbakevendende DVT eller LE.

Når forlenget forebygging av tilbakevendende DVT og LE er indisert (etter fullføring av minst 6 måneders behandling for DVT eller LE), er anbefalt dose 10 mg én gang daglig. Hos pasienter hvor risikoen for tilbakevendende DVT eller LE er ansett som høy, f.eks. hos de med kompliserte komorbiditeter eller som har

utviklet tilbakevendende DVT eller LE ved forlenget forebygging med Rivaroxaban Viatriis 10 mg én gang daglig, bør en dose på Rivaroxaban Viatriis 20 mg én gang daglig vurderes.

Behandlingsvarighet og valg av dose bør bestemmes individuelt etter nøye vurdering av behandlingens nytte veid mot risiko for blødninger (se pkt. 4.4).

	Tidsperiode	Doseringsplan	Total daglig dose
Behandling og forebygging av tilbakevendende DVT og LE	Dag 1-21	15 mg to ganger daglig	30 mg
	Fra og med dag 22	20 mg én gang daglig	20 mg
Forebygging av tilbakevendende DVT og LE	Etter fullføring av minst 6 måneders behandling for DVT eller LE	10 mg én gang daglig eller 20 mg én gang daglig	10 mg eller 20 mg

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

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

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

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

Overgang fra vitamin K-antagonister (VKA) til Rivaroxaban Viatriis

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

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

Overgang fra Rivaroxaban Viatriis til vitamin K-antagonister (VKA)

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

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

Overgang fra parenterale antikoagulanter til Rivaroxaban Viatriis

Hos pasienter som samtidig får en parenteral antikoagulant, seponeres den parenterale antikoagulant og Rivaroxaban Viatriis gis 0-2 timer før den neste planlagte dosen av det parenterale legemidlet (f.eks. lavmolekylært heparin) skulle vært gitt, eller når et kontinuerlig administrert parenteralt legemiddel seponeres (f.eks. intravenøst ufraksjonert heparin).

Overgang fra Rivaroxaban Viatriis til parenterale antikoagulanter

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

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

- Til behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE: Pasienter bør behandles med 15 mg to ganger daglig i de 3 første ukene. Deretter, når anbefalt dose er 20 mg én gang daglig, skal en dosereduksjon fra 20 mg én gang daglig til 15 mg én gang daglig vurderes dersom pasientens antatte blødningsrisiko er høyere enn risikoen for tilbakevendende DVT og LE. Anbefalingen om bruk av 15 mg er basert på farmakokinetisk modellering og er ikke undersøkt ved disse kliniske forholdene (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2). Når den anbefalte dosen er 10 mg én gang daglig, er ingen dosejustering av den anbefalte dosen nødvendig.

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

Nedsatt leverfunksjon

Rivaroxaban Viatris er kontraindisert hos pasienter med leversykdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkludert cirrhosepasienter med Child Pugh B og C (se pkt. 4.3 og 5.2).

Eldre

Ingen dosejustering (se pkt. 5.2)

Kroppsvekt

Ingen dosejustering (se pkt. 5.2)

Kjønn

Ingen dosejustering (se pkt. 5.2)

Pediatrisk populasjon

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

Administrasjonsmåte

Rivaroxaban Viatris er til oral bruk.

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

Knuste tabletter

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

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

Aktiv klinisk signifikant blødning.

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

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

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

Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

Blødningsrisiko

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

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

Flere undergrupper av pasienter, som beskrevet nedenfor, har økt blødningsrisiko. Disse pasientene må overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på blødningskomplikasjoner og anemi etter at behandlingen er startet (se pkt. 4.8).

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

Selv om behandling med rivaroksaban ikke krever rutinemessig overvåking av eksponering, kan rivaroksabannivåer målt ved hjelp av kalibrerte kvantitative anti-faktor Xa-tester være nyttige i unntakstilfeller der kunnskap om rivaroksabaneksponering kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser, f.eks. ved overdosering og hastekirurgi (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt) kan plasmanivået av rivaroksaban være signifikant forhøyet (gjennomsnittlig 1,6 ganger), noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Rivaroxaban Viatriis må brukes med forsiktighet hos pasienter med kreatininclearance 15-29 ml/minutt. Bruk hos pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt anbefales ikke (se pkt. 4.2 og 5.2). Rivaroxaban Viatriis bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon som samtidig får andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban (se pkt. 4.5).

Interaksjon med andre legemidler

Rivaroxaban Viatriis anbefales ikke brukt hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med azolantimykotika (som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) eller HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir). Disse virkestoffene er kraftige hemmere av både CYP3A4 og P-gp og kan derfor føre til en

klinisk relevant økning (gjennomsnittlig 2,6 ganger) i plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban, og dermed økt blødningsrisiko (se pkt. 4.5).

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

Andre risikofaktorer for blødning

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

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

Pasienter med kreft

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

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

Pasienter med kunstige klaffer

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

Pasienter med antifosfolipid syndrom

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

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

Rivaroxaban Viatris er ikke anbefalt som et alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile eller som kan få trombolyse eller lungeembolektomi, da sikkerhet og effekt for Rivaroxaban Viatris ikke er fastslått ved slike kliniske tilstander.

Spinal-/epiduralanestesi eller -punksjon

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

rask diagnostisering og behandling nødvendig. Før neuroaksial intervensjon må legen veie de potensielle fordelene opp mot risiko hos antikoagulerede pasienter og hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse. I slike situasjoner er det ingen klinisk erfaring med bruk av 15 mg eller 20 mg rivaroksaban.

For å redusere mulig risiko for blødninger som er forbundet med samtidig bruk av rivaroksaban og neuroaksial anestesi (epidural/spinal) eller spinalpunksjon, bør det tas hensyn til den farmakokinetiske profilen for rivaroksaban. Innsetting og uttak av et epiduralkateter eller lumbalpunksjon utføres helst når antikoagulanteffekten for rivaroksaban er beregnet å være lav. Det eksakte tidspunktet for å oppnå en tilstrekkelig lav antikoagulanteffekt hos hver enkelt pasient er imidlertid ukjent.

Basert på den generelle PK-karakteristikken ved minst 2x halveringstiden, bør det gå minst 18 timer etter siste administrering av rivaroksaban hos unge pasienter og 26 timer hos eldre pasienter før et epiduralkateter fjernes (se pkt. 5.2). Etter at kateteret er fjernet, bør det gå minst 6 timer før administrering av den neste rivaroksabandosen.

Ved traumatisk punksjon må administrering av rivaroksaban utsettes i 24 timer.

Doseringsanbefalinger før og etter invasive prosedyrer og kirurgiske inngrep

Dersom det er behov for en invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep bør behandlingen med Rivaroxaban Viatriis 15 mg / Rivaroxaban Viatriis 20 mg avbrytes minst 24 timer før inngrepet, dersom dette er mulig og basert på en klinisk vurdering av legen.

Dersom inngrepet ikke kan utsettes, skal økt blødningsrisiko vurderes mot behovet for rask utførelse av inngrepet.

Rivaroxaban Viatriis bør gjenopptas så snart som mulig etter invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep, dersom den kliniske situasjonen tillater dette og tilstrekkelig hemostase er etablert, noe som bestemmes av behandelende lege (se pkt. 5.2).

Eldre pasienter

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

Hudreaksjoner

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

Informasjon om hjelpestoffer

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

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) pr. doseenheter, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

CYP3A4- og P-gp-hemmere

Samtidig administrering av rivaroksaban og ketokonazol (400 mg én gang daglig) eller ritonavir (600 mg to ganger daglig) økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC 2,6/2,5 ganger, og økte rivaroksabans gjennomsnittlige C_{max} med 1,7/1,6 ganger med signifikante økninger i farmakodynamiske effekter, noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Rivaroxaban Viatriis anbefales derfor ikke brukt hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med azolantimykotika som ketokonazol, itraconazol, vorikonazol og posakonazol eller HIV-proteasehemmere. Disse virkestoffene er sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp (se pkt. 4.4).

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

gjennomsnittlig AUC med 1,5 ganger og C_{max} med 1,4 ganger. Interaksjonen med klaritromycin er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter (Vedrørende pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 4.4).

Erytromycin (500 mg tre ganger daglig), som er en moderat hemmer av CYP3A4 og P-gp, økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC og C_{max} med 1,3 ganger. Interaksjonen med erytromycin er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter.

Hos personer med lett nedsatt nyrefunksjon økte erytromycin (500 mg tre ganger daglig) rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 1,8 ganger og C_{max} med 1,6 ganger sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Hos personer med moderat nedsatt nyrefunksjon økte erytromycin rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 2,0 ganger og C_{max} med 1,6 ganger sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Effekten av erytromycin er additiv til nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Flukonazol (400 mg én gang daglig), som regnes som en moderat hemmer av CYP3A4, økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 1,4 ganger og gjennomsnittlige C_{max} med 1,3 ganger. Interaksjonen med flukonazol er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter. (Se pkt. 4.4 for pasienter med nedsatt nyrefunksjon).

Da det foreligger begrensede kliniske data for dronedaron, bør samtidig administrering med rivaroksaban unngås.

Antikoagulantia

Etter samtidig administrering av enoksaparin (40 mg enkeltdose) og rivaroksaban (10 mg enkeltdose), ble det observert en additiv effekt på anti-faktor Xa-aktiviteten uten noen tilleggseffekter på koagulasjonsprøver (PT, aPTT). Enoksaparin påvirket ikke rivaroksabans farmakokinetikk.

På grunn av den økte blødningsrisikoen må det utvises forsiktighet hvis pasienten samtidig behandles med andre antikoagulantia (se pkt. 4.3 og 4.4).

NSAIDs/blodplateaggregasjonshemmere

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

Klopidogrel (300 mg initialdose etterfulgt av 75 mg vedlikeholdsdose) viste ingen farmakokinetisk interaksjon med rivaroksaban (15 mg), men i en undergruppe av pasienter ble det observert en relevant økning i blødningstiden som ikke var forbundet med blodplateaggregasjon, P-selektin- eller GPIIb/IIIa-reseptornivåer.

Det må utvises forsiktighet hvis pasienten samtidig behandles med NSAIDs (inkludert acetylsalisylsyre) og blodplateaggregasjonshemmere, da disse legemidlene vanligvis øker blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

SSRI/SNRI

Som for andre antikoagulantia, finnes det en mulighet for at pasienter har økt risiko for blødninger ved samtidig bruk av SSRI eller SNRI, på grunn av effekten disse er rapportert å ha på blodplater. Ved samtidig bruk i det kliniske studie-programmet for rivaroksaban, ble numerisk høyere frekvens av alvorlige og ikke-alvorlige, klinisk relevante blødninger observert i alle behandlingsgruppene.

Warfarin

Hos pasienter som går over fra vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0-3,0) til rivaroksaban (20 mg) eller fra rivaroksaban (20 mg) til warfarin (INR 2,0-3,0) økte protrombintid/INR (Neoplastin) mer enn additivt (individuelle INR-verdier inntil 12 kan observeres), mens effekter på aPTT, hemming av faktor Xa-aktivitet og endogent trombinpotensial var additive.

Dersom det er behov for å teste de farmakodynamiske effektene av rivaroksaban i overgangsperioden kan anti-faktor Xa-aktivitet, PiCT (prothrombinase-induced clotting time) og HepTest brukes, da disse testene ikke påvirkes av warfarin. På den fjerde dagen etter siste warfarindose, viste alle testene (inkludert PT, aPTT, hemming av faktor Xa-aktivitet og ETP) kun effekten av rivaroksaban.

Dersom det er ønskelig å teste de farmakodynamiske effektene av warfarin i overgangsperioden, kan INR-målinger benyttes ved C_{trough} for rivaroksaban (24 timer etter forrige inntak av rivaroksaban), da denne testen påvirkes minimalt av rivaroksaban ved dette tidspunktet.

Ingen farmakokinetisk interaksjon er observert mellom warfarin og rivaroksaban.

CYP3A4-indusere

Samtidig administrering av rivaroksaban og den sterke CYP3A4-induseren rifampicin førte til en reduksjon på ca. 50 % i rivaroksabans gjennomsnittlige AUC, med parallelle reduksjoner i farmakodynamiske effekter. Samtidig bruk av rivaroksaban og andre sterke CYP3A4-indusere (f.eks. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller prikkperikum (*Hypericum perforatum*)) kan også føre til redusert plasmakonsentrasjon av rivaroksaban. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-indusere bør derfor unngås med mindre pasienten overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på trombose.

Annen samtidig behandling

Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ble observert da rivaroksaban ble gitt samtidig med midazolam (substrat for CYP3A4), digoksin (substrat for P-gp), atorvastatin (substrat for CYP3A4 og P-gp) eller omeprazol (protonpumpehemmer). Rivaroksaban verken hemmer eller inducerer viktige CYP-isoformer som CYP3A4.

Laboratorieparametere

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerhet og effekt av Rivaroxaban Viatrix har ikke blitt fastslått hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). På grunn av mulige reproduksjonstoksiske effekter, blødningsrisiko og funn som viser at rivaroksaban passerer placenten, er Rivaroxaban Viatrix kontraindisert hos gravide (se pkt. 4.3).

Kvinner i fertil alder bør unngå å bli gravide under behandling med rivaroksaban.

Amming

Sikkerhet og effekt av Rivaroxaban Viatrix har ikke blitt fastslått hos kvinner som ammer. Data fra dyr indikerer at rivaroksaban utskilles i morsmelk. Rivaroxaban Viatrix er derfor kontraindisert hos kvinner som ammer (se pkt. 4.3). Det må derfor tas en beslutning hvorvidt amming skal avbrytes eller om pasienten skal avslutte/avstå fra behandling.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

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

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

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

Indikasjon	Antall pasienter*	Total døgndose	Maksimal behandlingsvarighet
Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi	6097	10 mg	39 dager
Forebygging av VTE hos klinisk syke pasienter	3997	10 mg	39 dager
Behandling av dyp venetrombose (DVT), lungeembolisme (LE) og forebygging av tilbakefall	6790	Dag 1-21: 30 mg Dag 22 osv.: 20 mg Etter minst 6 måneder: 10 mg eller 20 mg	21 måneder
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos nyfødte født på termin, og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	329	Dose justert etter kroppsvekt for å oppnå en tilsvarende eksponering som det som er observert hos voksne behandlet for DVT med 20 mg rivaroksaban én gang daglig	12 måneder
Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	7750	20 mg	41 måneder
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	10 225	Henholdsvis 5 mg eller 10 mg administrert samtidig med enten acetylsalisylsyre eller acetylsalisylsyre pluss klopidogrel eller tiklopidin	31 måneder
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom	18 244	5 mg administrert samtidig med ASA eller 10 mg alene	47 måneder
	3256**	5 mg administrert samtidig med ASA	42 måneder

* Pasienter som er eksponert for minst én dose rivaroksaban

** Fra VOYAGER PAD-studien

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

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

Indikasjon	Enhver blødning	Anemi
Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi	6,8 % av pasientene	5,9 % av pasientene
Forebygging av venøs tromboembolisme hos klinisk syke pasienter	12,6 % av pasientene	2,1 % av pasientene
Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall	23 % av pasientene	1,6 % av pasientene
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos nyfødte født på termin, og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	39,5 % av pasientene	4,6 % av pasientene
Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	28 per 100 pasientår	2,5 per 100 pasientår
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	22 per 100 pasientår	1,4 per 100 pasientår
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom	6,7 per 100 pasientår	0,15 per 100 pasientår**
	8,38 per 100 pasientår [#]	0,74 per 100 pasientår*** [#]

* For alle rivaroksabanstudiene ble alle blødningsepisoder registrert, rapportert og vurdert.

** I COMPASS-studien er det en lav forekomst av anemi, fordi det er brukt en selektiv tilnærming til registrering av bivirkninger.

*** En selektiv tilnærming til bivirkningsregistrering ble brukt

Fra VOYAGER PAD-studien

Bivirkningstabell

Frekvensene for bivirkningene som er rapportert med rivaroksaban hos voksne og pediatriske pasienter, er oppsummert i tabell 3 etter organklasser (MedDRA) og etter frekvens.

Frekvenser er definert som:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$)

Svært sjeldne ($< 1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

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

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

Anemi (inkl. respektive laboratorieparametere)	Trombocytose (inkl. økt blodplattetall) ^A , trombocytopeni			
--	---	--	--	--

Forstyrrelser i immunsystemet

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
	Allergisk reaksjon, allergisk dermatitt, angioødem og allergisk ødem		Anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk	

Nevrologiske sykdommer

Svimmelhet, hodepine	Cerebral og intrakraniell blødning, synkope			
----------------------	---	--	--	--

Øyesykdommer

Øyblødninger (inkl. konjunktival blødning)				
--	--	--	--	--

Hjertesykdommer

	Takykardi			
--	-----------	--	--	--

Karsykdommer

Hypotensjon, hematom				
----------------------	--	--	--	--

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Epistaksis, hemoptyse			Eosinofil pneumoni	
-----------------------	--	--	--------------------	--

Gastrointestinale sykdommer

Gingival blødning, blødning i gastrointestinaltraktus (inkl. rektal blødning), gastrointestinale og abdominale smerter, dyspepsi, kvalme, obstipasjon ^A , diaré, oppkast ^A	Munntørret			
--	------------	--	--	--

Sykdommer i lever og galleveier

Forhøyede transaminaser	Nedsatt leverfunksjon, forhøyet bilirubin, forhøyet alkalisk fosfatase i blodet ^A , forhøyet GGT ^A	Gulsott, forhøyet konjugert bilirubin, (med eller uten samtidig forhøyet ALAT), kolestase, hepatitt (inkludert hepatocellulær skade)		
-------------------------	--	--	--	--

Hud- og underhudssykdommer

Pruritus (inkl. mindre vanlige tilfeller av generalisert pruritus), utslett, ekkymose, kutan og subkutan blødning	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse DRESS-syndrom	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				
Smerter i ekstremiteter ^A	Hemartrose	Muskelblødning		Kompartmentsyndrom sekundært til en blødning

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier				
Blødninger i urogenitaltraktus (inkl. hematuri og menoragi ^B), nedsatt nyrefunksjon (inkl. forhøyet kreatinin i blod, forhøyet urea i blod)				Nyresvikt/akutt nyresvikt sekundært til en blødning som er tilstrekkelig til å forårsake hypoperfusjon, antikoagulantrelatert nefropati
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
Feber ^A , perifert ødem, nedsatt generell styrke og energi (inkl. fatigue, asteni)	Uvelhet (inkl. sykdomsfølelse)	Lokalt ødem ^A		
Undersøkelser				
	Forhøyet LDH ^A , forhøyet lipase ^A , forhøyet amylase ^A			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer				
Blødning etter inngrep (inkl. postoperativ anemi og blødning fra sår), kontusjon, sårsekresjon ^A		Vaskulær pseudoaneurisme ^C		

- A: Observert ved forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- og kneprotesekirurgi
- B: Observert som svært vanlig ved behandling av dyp venetrombose, lungeemboli og forebygging av tilbakefall hos kvinner <55 år
- C: Observert som mindre vanlige ved forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom (etter perkutan koronarintervensjon)
- * En forhåndsspesifisert selektiv tilnærming til bivirkningsregistreringen ble brukt i utvalgte fase III-studier. Forekomsten av bivirkninger økte ikke og ingen nye bivirkninger ble identifisert etter analyse av disse studiene.

Beskrivelse av enkelte bivirkninger

På grunn den farmakologiske virkningsmekanismen kan bruk av Rivaroxaban Viatrix være forbundet med

økt risiko for skjult eller synlig blødning fra alt vev eller organer, noe som kan føre til posthemorragisk anemi. Tegn, symptomer og alvorlighetsgrad (inkludert dødelig utgang) vil variere ut fra lokalisering, grad eller omfang av blødningen og/eller anemien (se pkt. 4.9 "Behandling av blødninger"). I de kliniske studiene var blødninger i slimhinner (dvs. epistaksis, gingival-, gastrointestinal-, og urogenitalblødninger, inkludert unormale vaginalblødninger eller økte menstruasjonsblødninger) og anemi hyppigere ved langtidsbehandling med rivaroksaban enn ved VKA-behandling. I tillegg til egnet klinisk overvåking kan derfor laboratorietesting av hemoglobin/hematokrit være nyttig for å oppdage skjulte blødninger og fastslå klinisk relevans av synlige blødninger, der dette anses som hensiktsmessig. Blødningsrisikoen kan være økt hos visse pasientgrupper, f.eks. pasienter med ukontrollert alvorlig arteriell hypertensjon og/eller ved samtidig behandling som påvirker hemostasen (se pkt 4.4 "Blødningsrisiko"). Menstruasjonsblødninger kan øke og/eller bli forlenget. Blødningskomplikasjoner kan manifesteres som svakhet, blekhet, svimmelhet, hodepine eller uforklarlig hevelse, dyspné og uforklarlig sjokk. I noen tilfeller er symptomer på hjerteiskemi som brystmerter eller angina pectoris observert som en konsekvens av anemi. Kjente komplikasjoner sekundært til alvorlig blødning, slik som kompartmentsyndrom og nyresvikt pga. hypoperfusjon, eller antikoagulantrelatert nefropati er rapportert for Rivaroxaban Viatrix. Det må derfor tas hensyn til muligheten for blødning ved evaluering av tilstanden til enhver antikoagulerer pasient.

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

Sjeldne tilfeller av overdoser opptil 1960 mg er rapportert. I tilfeller av overdosering skal pasienten overvåkes nøye for blødningskomplikasjoner eller andre bivirkninger (se pkt. «Behandling av blødninger»). Pga. begrenset absorpsjon forventes maksimal effekt og ingen ytterligere økning i gjennomsnittlig plasmaeksposering ved supratherapeutiske doser på 50 mg rivaroksaban eller høyere. Et spesifikt reverseringsmiddel (andeksanet alfa) som motvirker rivaroksabans farmakodynamiske effekter er tilgjengelig (se preparatomtalen for andeksanet alfa).
Bruk av medisinsk kull for å redusere absorpsjonen ved overdosering med rivaroksaban kan overveies.

Behandling av blødninger

Dersom en blødningskomplikasjon oppstår hos en pasient som får rivaroksaban, skal neste administrering av rivaroksaban utsettes eller behandlingen seponeres, etter behov. Rivaroksaban har en halveringstid på ca. 5-13 timer (se pkt. 5.2). Behandling skal tilpasses individuelt ut fra alvorlighetsgrad og lokalisering av blødningen. Egnede symptomatiske behandling kan brukes ved behov, f.eks. mekanisk kompresjon (f.eks. ved alvorlig epistaksis), kirurgiske prosedyrer for blødningskontroll, væskebehandling og hemodynamisk støtte, blodprodukter (pakke røde blodceller eller ferskfrosset plasma, avhengig av anemi eller koagulopati) eller blodplater.

Hvis blødningen ikke kan kontrolleres med tiltakene nevnt ovenfor bør administrering av enten et spesifikt reverseringsmiddel for faktor Xa-hemmere (andeksanet alfa) som motvirker rivaroksabans farmakodynamiske effekter, eller en spesifikk prokoagulant som f.eks. protrombinkompleksskonsentrat (PCC), aktivert protrombinkompleksskonsentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa), vurderes. Det er imidlertid svært lite klinisk erfaring med bruk av disse legemidlene hos personer som får rivaroksaban. Anbefalingen er også basert på begrensede prekliniske data. Gjentatt dosering av rekombinant faktor VIIa skal vurderes og titreres avhengig av forbedringer i blødningsstatus. Avhengig av tilgjengelighet lokalt, bør konsultasjon med koaguleringssekspert vurderes ved større blødninger (se pkt. 5.1).

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamiske effekter

Hos mennesker er det observert en doseavhengig hemming av faktor Xa-aktiviteten. Protrombintid (PT) påvirkes doseavhengig av rivaroksaban nøyaktig korrelert til plasmakonsentrasjoner (r-verdi = 0,98) når

Neoplastin brukes til analysen. Andre reagenser vil gi annet resultat. PT skal avleses i løpet av sekunder, fordi INR kun er kalibrert og validert for kumariner, og ikke kan brukes til andre antikoagulantia. Hos pasienter som får rivaroksaban til behandling av DVT og LE samt forebygging av tilbakefall er 5/95-persentilene for PT (Neoplastin) 2-4 timer etter tablettinntak (dvs. på tidspunktet for maksimal effekt) for 15 mg rivaroksaban to ganger daglig i området 17-32 sekunder og for 20 mg rivaroksaban én gang daglig 15-30 sekunder. Ved bunnkonsentrasjon (C_{trough}) (8-16 timer etter tablettinntak) er 5/95-persentilene for 15 mg to ganger daglig i området 14-24 sekunder og for 20 mg én gang daglig (18-30 timer etter tablettinntak) 13-20 sekunder.

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

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

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

Klinisk effekt og sikkerhet

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

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

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

I Einstein DVT deltok 3449 pasienter med akutt DVT, der behandling av DVT og forebygging av tilbakevendende DVT og LE ble undersøkt (pasienter med symptomatisk LE var ikke med i denne studien). Behandlingsvarigheten var 3, 6 eller 12 måneder, avhengig av klinisk vurdering av utprøver. I de tre første ukene av behandlingen av akutt DVT ble 15 mg rivaroksaban gitt to ganger daglig. Deretter ble 20 mg rivaroksaban gitt én gang daglig.

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

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

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

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

6-12 måneders behandling for VTE, avhengig av klinisk vurdering av utprøver. Rivaroksaban 20 mg én gang daglig ble sammenlignet med placebo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

I Einstein PE-studien (se tabell 5) ble det vist at rivaroksaban var "non-inferior" til enoksaparin/VKA når det gjaldt det primære endepunktet for effekt ($p < 0,0026$ (test for "non-inferiority"), HR: 1,123 (0,749-1,684)). Den forhåndsspesifiserte samlede kliniske fordelene (primære endepunkter for effekt pluss alvorlige

blødningsepisoder) ble rapportert med en HR på 0,849 ((95 % KI: 0,633-1,139), nominell p-verdi $p = 0,275$). INR-verdiene lå innenfor det terapeutiske området i gjennomsnitt 63 % av tiden for studiens gjennomsnittlige behandlingstid på 215 dager, og 57 %, 62 % og 65 % av tiden i gruppene med behandlingstid bestemt til henholdsvis 3, 6 og 12 måneder. I gruppen som fikk enoksaparin/VKA var det ingen tydelig sammenheng mellom gjennomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid i terapeutisk område på 2,03,0) på studiesenternivå i like store tertiler og insidensen av tilbakevendende VTE ($p = 0,082$ for interaksjon). I den høyeste tertilen basert på studiesenter var HR for rivaroksaban versus warfarin 0,642 (95 % KI: 0,277-1,484).

Forekomsten av det primære endepunktet for sikkerhet (alvorlige eller klinisk relevante ikke alvorlige blødningsepisoder) var noe lavere i behandlingsgruppen som fikk rivaroksaban (10,3 % (249/2412)) enn i behandlingsgruppen som fikk enoksaparin/VKA (11,4 % (274/2405)). Forekomsten av det sekundære endepunktet for sikkerhet (alvorlige blødningsepisoder) var lavere i gruppen som fikk rivaroksaban (1,1 % (26/2412)) enn i gruppen som fikk enoksaparin/VKA (2,2 % (52/2405)) med en HR på 0,493 (95 % KI: 0,308-0,789).

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

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

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

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

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

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

Tabell 6: Effekt- og sikkerhetsresultater fra samlede analyser for fase III Einstein DVT og Einstein PE

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

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

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

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

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

I Einstein Extension-studien (se tabell 7) var rivaroksaban bedre enn placebo for de primære og sekundære endepunktene for effekt. For det primære endepunktet for sikkerhet (alvorlige blødningsepisoder) var det en ikke-signifikant numerisk høyere forekomst for pasienter behandlet med 20 mg rivaroksaban én gang daglig sammenlignet med placebo. Det sekundære endepunktet for sikkerhet (alvorlige eller klinisk relevante ikke alvorlige blødningsepisoder) viste en høyere forekomst hos pasienter behandlet med 20 mg rivaroksaban én gang daglig sammenlignet med placebo.

Tabell 7: Effekt- og sikkerhetsresultater fra fase III Einstein Extension

Studiepopulasjon	1197 pasienter, fortsatt behandling og forebygging av tilbakevendende VTE	
Behandlingsdose og varighet	Rivaroksaban ^{a)} 6 eller 12 måneder N = 602	Placebo 6 eller 12 måneder N = 594
Symptomatisk tilbakevendende VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Fatal LE/død der LE ikke kan utelukkes	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Alvorlig blødning	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinisk relevant ikke alvorlig blødning	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroksaban 20 mg én gang daglig

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

I Einstein Choice-studien (se tabell 8) var både rivaroksaban 20 mg og 10 mg bedre enn 100 mg acetylsalisylsyre for det primære endepunktet for effekt. Resultatet av primære endepunktet for sikkerhet (alvorlige blødningsepisoder) var tilsvarende for pasienter som ble behandlet med rivaroksaban 20 mg og 10 mg én gang daglig sammenlignet med 100 mg acetylsalisylsyre.

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

Studiepopulasjon	3396 pasienter, fortsatt forebygging av tilbakevendende venøs tromboembolisme		
Behandlingsdose	Rivaroksaban 20 mg én gang daglig N = 1107	Rivaroksaban 10 mg én gang daglig N = 1127	Acetylsalisylsyre 100 mg én gang daglig N = 1131
Median behandlingsvarighet [interkvartilbredde]	349 [189-362] dager	353 [190-362] dager	350 [186-362] dager
Symptomatisk tilbakevendende VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Fatal LE/død hvor LE ikke kan utelukkes	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symptomatisk tilbakevendende VTE, MI, slag, eller ikke-CNS systemisk embolisme	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Alvorlig blødning	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symptomatisk tilbakevendende VTE eller alvorlig blødning (samlet klinisk fordel)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ ("superiority") rivaroksaban 20 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig; HR = 0,34 (0,20-0,59)

** $p < 0,001$ ("superiority") rivaroksaban 10 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig; HR = 0,26 (0,14-0,47)

⁺ Rivaroksaban 20 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig; HR = 0,44 (0,27-0,71), $p = 0,0009$ (nominell)

⁺⁺ Rivaroksaban 10 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig; HR = 0,32 (0,18-0,55), $p < 0,0001$ (nominell)

I tillegg til fase III-programmet EINSTEIN er det utført en prospektiv, ikke-intervensjons-, åpen kohortstudie (XALIA) med sentral bedømmelse av utfall, som omfattet tilbakevendende VTE, alvorlige blødninger og død. 5142 pasienter med akutt DVT ble inkludert for å undersøke sikkerhet ved langvarig bruk av rivaroksaban sammenlignet med standard antikoagulasjonsbehandling i klinisk praksis. Frekvensen av alvorlige blødninger, tilbakevendende VTE og alle dødsårsaker for rivaroksaban var henholdsvis 0,7 %, 1,4 % og 0,5 %. Det var forskjeller i pasientenes baselinekarakteristika som alder, kreft og nedsatt nyrefunksjon. En forhåndsdefinert stratifisert propensity score analyse ble brukt for å korrigere forskjeller i baselinekarakteristika, men til tross for dette kan gjenværende konfundering påvirke resultatene. Justerte HRer ved sammenligning av rivaroksaban og standardbehandling for alvorlig blødning, tilbakevendende VTE og alle dødsårsaker var henholdsvis 0,77 (95 % KI 0,40-1,50), 0,91 (95 % KI 0,54-1,54) og 0,51 (95 % KI 0,24-1,07).

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

Pasienter med høy risiko for trippel-positiv antifosfolipidsyndrom

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

Pediatrik populasjon

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

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

Pga. redusert absorpsjonsgrad er oral biotilgjengelighet 66 % for 20 mg tablett i fastende tilstand. Når rivaroksaban 20 mg tablett tas sammen med mat, er det sett en økning i gjennomsnittlig AUC på 39 %, sammenlignet med tablettinntak i fastende tilstand. Dette indikerer en nesten fullstendig absorpsjon og høy oral biotilgjengelighet. Rivaroksaban 15 mg og 20 mg skal tas sammen med mat (se pkt. 4.2).

Rivaroksabans farmakokinetikk er nærmest lineær opp til ca. 15 mg én gang daglig i fastende tilstand. I mett tilstand viste rivaroksaban 10 mg, 15 mg og 20 mg tablett doseproposjonalitet. Ved høyere doser rivaroksaban vises en oppløsningsbegrenset absorpsjon med nedsatt biotilgjengelighet og redusert absorpsjonshastighet ved økt dose.

Variasjonen i rivaroksabans farmakokinetikk er moderat med interindividuell variasjon (CV %) i området 30-40 %.

Absorpsjon av rivaroksaban er avhengig av hvor i gastrointestinaltrakten det frigjøres. Sammenlignet med tablett sees en reduksjon i AUC og C_{max} på henholdsvis 29 % og 56 % når rivaroksaban granulat frigjøres i proksimal tynntarm. Eksponeringen er ytterligere redusert når rivaroksaban frigjøres i distal tynntarm eller i oppadstigende tykktarm. Administrering av rivaroksaban utenfor magesekken bør derfor unngås da dette kan føre til redusert absorpsjon og tilsvarende redusert eksponering for rivaroksaban.

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

Distribusjon

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

Biotransformasjon og eliminasjon

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

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

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

Spesielle populasjoner

Kjønn

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

Eldre

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

Forskjellige vektkategorier

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

Interetniske forskjeller

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

Nedsatt leverfunksjon

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

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

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

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

Farmakokinetiske data hos pasienter

Hos pasienter som fikk 20 mg rivaroksaban én gang daglig til behandling av akutt DVT var den geometriske gjennomsnittskonsentrasjonen (90 % prediksjonsintervall) 2-4 timer og ca. 24 timer etter dosering (som tilsvarer cirka maksimum- og minimumskonsentrasjoner i doseringsintervallet) henholdsvis 215 (22-535) og 32 (6-239) mikrogram/liter.

Forholdet farmakokinetikk/farmakodynamikk

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

Pediatrik populasjon

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Rivaroxaban Viatrix 15 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium
Hypromellose
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Talkum

Titandioksid (E 171)
Jernoksid, rødt (E 172)

Rivaroxaban Viatris 20 mg filmdrasjerte tabletter

Tablettkjerne:

Cellulose, mikrokrySTALLinsk
Laktosemonohydrat
Krysskarmellosenatrium
Hyromellose
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:

Polyvinylalkohol
Makrogol 3350
Talkum
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, rødt (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

Knuste tabletter

Knuste rivaroksabantabletter er stabile i vann og i eplepuré i 2 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Startpakning for de første 4 ukene med behandling:

Blisterpakninger av PVC/PVdC//aluminiumsfolie som inneholder 49 filmdrasjerte tabletter.

Den ytre esken inneholder én eske med 42 × 15 filmdrasjerte tabletter (tre blisterpakninger à 14 × 15 mg-tabletter med sol- og månesymbol) og én eske med 7 × 20 mg filmdrasjerte tabletter (én blisterpakning à 7 × 20 mg-tabletter med markeringer for dag 22-28).

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

Knuste tabletter

Rivaroxaban Viatris-tabletter kan knuses og suspenderes i 50 ml vann og administreres via nasogastrisk sonde eller magesonde etter å ha bekreftet gastrisk plassering av sonden. Etterpå bør sonden skylles med vann. Siden rivaroksabanabsorpsjon er avhengig av hvor virkestoffet frigjøres, skal administrering av rivaroksaban distalt for magen unngås, da dette kan føre til redusert absorpsjon og dermed redusert eksponering for virkestoffet. Administrering av tablett på 15 mg eller 20 mg skal umiddelbart etterfølges av enteral ernæring.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1588/055 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) Startpakning: 49 tabletter (42 x 15 mg + 7 x 20 mg)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 12 november 2021

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

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

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1
Bad Homburg,
Hesse,
61352,
Tyskland

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1,
Komárom,
H-2900,
Ungarn

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories
35/36 Baldoye Industrial Estate,
Grange Road,
Dublin 13,
Irland

Medis International (Bolatic),
Prumyslova 961/16,
Bolatic,
74723,
Tsjekia

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

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

Opplæringspakning til lege bør inneholde:

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

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

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

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE MED BLISTERE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Viatrix 2,5 mg filmdrasjerte tablett
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert (tablett)

10 filmdrasjerte tablett
28 filmdrasjerte tablett
56 filmdrasjerte tablett
60 filmdrasjerte tablett
100 filmdrasjerte tablett
196 filmdrasjerte tablett
28 x 1 filmdrasjerte tablett
30 x 1 filmdrasjerte tablett
56 x 1 filmdrasjerte tablett
60 x 1 filmdrasjerte tablett
90 x 1 filmdrasjerte tablett

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1588/001 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 10 tabletter
EU/1/21/1588/002 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 28 tabletter
EU/1/21/1588/003 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 56 tabletter
EU/1/21/1588/004 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 60 tabletter
EU/1/21/1588/005 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 100 tabletter
EU/1/21/1588/006 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 196 tabletter

EU/1/21/1588/007 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 28 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/008 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 30 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/009 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 56 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/010 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 60 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/011 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 90 x 1 tabletter (endose)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Rivaroxaban Viartis 2,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Viatriis 2,5 mg tablett
rivaroksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatriis Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

YTRE ESKE OG ETIKETT FOR HDPE-BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Viartis 2,5 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert (tablett)

98 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
196 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1588/012 boks (HDPE) 98 tabletter
EU/1/21/1588/013 boks (HDPE) 100 tabletter
EU/1/21/1588/014 boks (HDPE) 196 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE MED BLISTERE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Viatris 10 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert (tablett)

10 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
10 x 1 filmdrasjerte tabletter
28 x 1 filmdrasjerte tabletter
30 x 1 filmdrasjerte tabletter
50 x 1 filmdrasjerte tabletter
98 x 1 filmdrasjerte tabletter
100 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1588/015 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 10 tabletter
EU/1/21/1588/016 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 30 tabletter
EU/1/21/1588/017 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 100 tabletter

EU/1/21/1588/018 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 10 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/019 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 28 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/020 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 30 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/021 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 50 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/022 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 98 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/023 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 100 x 1 tabletter (endose)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Rivaroxaban Viartis 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Viatris 10 mg tabletter
rivaroksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatris Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

YTRE ESKE FOR HDPE-BOKS OG ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Viatrix 10 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert (tablett)

98 filmdrasjerte tabletter.

100 filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1588/024 Boks (HDPE) 98 tabletter
EU/1/21/1588/025 Boks (HDPE) 100 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Rivaroxaban Viartis 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE MED BLISTERE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Viatrix 15 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 15 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert (tablett)

14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
42 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
14 x 1 filmdrasjerte tabletter
28 x 1 filmdrasjerte tabletter
30 x 1 filmdrasjerte tabletter
42 x 1 filmdrasjerte tabletter
50 x 1 filmdrasjerte tabletter
98 x 1 filmdrasjerte tabletter
100 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1588/026 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 14 tabletter
EU/1/21/1588/027 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 28 tabletter
EU/1/21/1588/028 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 30 tabletter
EU/1/21/1588/029 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 42 tabletter
EU/1/21/1588/030 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 98 tabletter
EU/1/21/1588/031 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 100 tabletter

EU/1/21/1588/032 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 14 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/033 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 28 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/034 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 30 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/035 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 42 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/036 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 50 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/037 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 98 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/038 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 100 x 1 tabletter (endose)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Rivaroxaban Viartis 15 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Viatris 15 mg tabletter
rivaroksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatris Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE
ESKE OG ETIKETT FOR HDPE-BOKS**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Viatrix 15 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 15 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert (tablett)

98 filmdrasjerte tabletter.
100 filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1588/039 Boks (HDPE) 98 tabletter
EU/1/21/1588/040 Boks (HDPE) 100 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

Reseptpliktig legemiddel. (gjelder kun etikett på boks, gjelder ikke ytre eske)

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Rivaroxaban Viartis 15 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE MED BLISTERE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Viatrix 20 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter
100 filmdrasjerte tabletter
14 x 1 filmdrasjerte tabletter
28 x 1 filmdrasjerte tabletter
30 x 1 filmdrasjerte tabletter
50 x 1 filmdrasjerte tabletter
90 x 1 filmdrasjerte tabletter
98 x 1 filmdrasjerte tabletter
100 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

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

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1588/041 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 14 tabletter
EU/1/21/1588/042 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 28 tabletter
EU/1/21/1588/043 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 30 tabletter
EU/1/21/1588/044 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 98 tabletter
EU/1/21/1588/045 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 100 tabletter

EU/1/21/1588/046 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 14 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/047 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 28 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/048 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 30 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/049 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 50 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/050 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 90 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/051 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 98 x 1 tabletter (endose)
EU/1/21/1588/052 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 100 x 1 tabletter (endose)

EU/1/21/1588/056 Kalenderblister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 14 tabletter
EU/1/21/1588/057 Kalenderblister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 28 tabletter
EU/1/21/1588/058 Kalenderblister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) 98 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Rivaroxaban Viatrix 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Viatris 20 mg tablett
rivaroksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatris Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

KALENDERBLISTER PAKNING MED 14 (1 X 14, 2 X 14 ELLER 7 X 14) TABLETTER FOR 20 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Viatris 20 mg tabletter
rivaroksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatris Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma.

Ti.

On.

To.

Fr.

Lø.

Sø.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

YTRE ESKE OG ETIKETT FOR HDPE-BOKS

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Viatrix 20 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert (tablett)

98 filmdrasjerte tabletter.

100 filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1588/053 Boks (HDPE) 98 tabletter
EU/1/21/1588/054 Boks (HDPE) 100 tabletter

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Rivaroxaban Viartis 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE MED STARTPAKNING (42 FILMDRASJERTE 15 MG TABLETTER OG 7 FILMDRASJERTE 20 MG TABLETTER) (INKLUDERT BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Viatrix 15 mg
Rivaroxaban Viatrix 20 mg

filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver rosa til mursteinsrøde filmdrasjerte tablett til uke 1, 2 og 3 inneholder 15 mg rivaroksaban.
Hver rødbrune filmdrasjerte tablett til uke 4 inneholder 20 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert (tablett)

49 filmdrasjerte tabletter
42 15 mg-tabletter
7 20 mg-tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

Startpakning

Denne startpakningen er kun til behandling de første 4 ukene.

Dag 1 til 21 (uke 1,2 og 3): Én 15 mg tablett to ganger daglig (én 15 mg tablett om morgenen og én om kvelden) sammen med mat.

Fra dag 22 (uke 4): Én 20 mg tablett én gang daglig (tas til samme tid hver dag) sammen med mat.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1588/055 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) Startpakning: 49 tabletter (42 x 15 mg + 7 x 20 mg)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Rivaroxaban Viartis 15 mg
Rivaroxaban Viartis 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE FOR 15 MG TABLETTER (UTEN BLUE BOX)****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Rivaroxaban Viatrix 15 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver rosa til mursteinsrøde filmdrasjerte tablett til uke 1, 2 og 3 inneholder 15 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert (tablett)

42 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

Uke 1, uke2, uke 3

Denne startpakningen er kun til behandling de første 4 ukene.

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

Oppsøk lege for å sikre fortsatt behandling.

Tas sammen med mat.

Innledende behandling

Start dato

UKE 1, UKE 2, UKE 3

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1588/055 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) Startpakning: 49 tabletter (42 x 15 mg + 7 x 20 mg)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Rivaroxaban Viartis 15 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

ESKE FOR 20 mg TABLETTER (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Viatrix 20 mg filmdrasjerte tabletter

rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver rødbrune filmdrasjerte tablett til uke 4 inneholder 20 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Tablett, filmdrasjert (tablett)

7 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.

Oral bruk.

Uke 4

Denne startpakningen er kun til behandling de første 4 ukene.

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

Oppsøk lege for å sikre fortsatt behandling.

Tas sammen med mat.

Doseendring

Dato for doseendring

UKE 4

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

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

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/21/1588/055 Blister (PVC/PVdC/aluminiumsfolie) Startpakning: 49 tabletter (42 x 15 mg + 7 x 20 mg)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

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

Rivaroxaban Viartis 20 mg

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

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP
BLISTER TIL STARTPAKNING (42 FILMDRASJERTE 15 MG TABLETTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Viatriis 15 mg tabletter
rivaroksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatriis Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma.

Ti.

On.

To.

Fr.

Lø.

Sø.

Sol som symbol

Måne som symbol

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER TIL STARTPAKNING (7 FILMDRASJERTE 20 mg TABLETTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Viatris 20 mg tablettar

rivaroksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Viatris Limited

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

dag 22, dag 23, dag 24, dag 25, dag 26, dag 27, dag 28

PASIENTKORT

Pasientkort
Viartis Limited

Rivaroxaban Viartis 2,5 mg (kryss av i boksen for å angi forskrevet dose)
Rivaroxaban Viartis 10 mg (kryss av i boksen for å angi forskrevet dose)
Rivaroxaban Viartis 15 mg (kryss av i boksen for å angi forskrevet dose)
Rivaroxaban Viartis 20 mg (kryss av i boksen for å angi forskrevet dose)

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

Jeg bruker antikoagulasjonsbehandling med Rivaroxaban Viartis (rivaroksaban).

Navn:
Adresse:
Fødselsdato:
Vekt:
Andre legemidler/forhold:

I nødstilfelle, vennligst informer:

Legens navn:
Legens telefon:
Legens stempel:

Vennligst informer også:

Navn:
Telefon:
Relasjon:

Informasjon til helsepersonell:

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

Hva bør jeg vite om Rivaroxaban Viartis?

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

Når bør jeg rådføre meg med legen min?

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

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

Hvordan skal jeg ta Rivaroxaban Viatris?

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

-

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg filmdrasjerte tabletter rivaroksaban

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

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

VIKTIG: Denne Rivaroxaban Viatris-pakningen inkluderer et pasientkort som inneholder viktig sikkerhetsinformasjon. Ha alltid dette kortet med deg.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Rivaroxaban Viatris er og hva det brukes mot

Du får Rivaroxaban Viatris fordi

- du har fått diagnosen akutt koronarsyndrom (en gruppe tilstander som omfatter hjerteinfarkt og ustabil angina, en alvorlig type brystsmerte) og det er vist at du har hatt en økning i visse blodverdier som har med hjertet å gjøre. Rivaroxaban Viatris reduserer risikoen hos voksne for å få et nytt hjerteinfarkt og reduserer risikoen for å dø av hjerte- og karsykdom. Rivaroxaban Viatris vil ikke være det eneste legemidlet du får. Legen vil også be deg ta enten:
 - acetylsalisylsyre eller
 - acetylsalisylsyre sammen med klopidogrel eller tiklopidin.

Eller

- du har fått påvist en høy risiko for å få blodpropp på grunn av koronar hjertesykdom (sykdom i kransarteriene i hjertet) eller perifer arteriesykdom (sykdom i blodårene i kroppen), som forårsaker symptomer. Rivaroxaban Viatris reduserer risikoen for å få blodpropp hos voksne. Rivaroxaban Viatris vil ikke være det eneste legemidlet du får. Legen vil også be deg ta acetylsalisylsyre.

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

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

2. Hva du må vite før du bruker Rivaroxaban Viatris

Bruk ikke Rivaroxaban Viatris

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

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Rivaroxaban Viatris.

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

Vis forsiktighet ved bruk av Rivaroxaban Viatris

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

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

Hvis du har behov for en operasjon

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

Barn og ungdom

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg tabletter er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år. Det er ikke tilstrekkelig informasjon om bruk hos barn og ungdom.

Andre legemidler og Rivaroxaban Viatris

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

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

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

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

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

Graviditet og amming

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

Rivaroxaban Viatris inneholder laktose og natrium

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

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

3. Hvordan du bruker Rivaroxaban Viatris

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

Hvor mye skal du ta

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

Rådfør deg med legen om alternative måter å ta Rivaroxaban Viatris på dersom du har problemer med å svelge hele tablett. Tablett kan knuses og blandes med vann eller eplepuré umiddelbart før du tar den. Dersom nødvendig kan legen gi deg den knuste tablett via en magesonde.

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

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

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

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

Når skal du begynne å ta Rivaroxaban Viatris

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

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

Legen din vil bestemme hvor lenge du må fortsette behandlingen.

Dersom du tar for mye av Rivaroxaban Viatris

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

Dersom du har glemt å ta Rivaroxaban Viatris

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

Dersom du avbryter behandling med Rivaroxaban Viatris

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

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

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

- **Tegn på blødning**
 - blødninger i hjernen eller innsiden av hodeskallen (symptomer kan omfatte hodepine, svakhet i en side, oppkast, anfall, nedsatt bevissthetsnivå og stiv nakke. Dette er en alvorlig medisinsk nødsituasjon. Oppsøk lege umiddelbart!)
 - langvarig eller kraftig blødning
 - uttalt svakhet, tretthet, blekhet, svimmelhet, hodepine, uforklarlig hevelse, pustevansker, brystmerter eller hjertekrampe (angina pectoris).Legen kan bestemme at du skal følges opp tettere, eller at behandlingen skal endres.
- **Tegn på alvorlige hudreaksjoner**
 - hissig utslett som sprer seg, blemmer eller sår på slimhinnene, f.eks. i munnen eller øynene (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse).
 - en legemiddelreaksjon som gir utslett, feber, betennelse i indre organer, unormale tilstander i blodet og systemisk sykdom (DRESS-syndrom).Hyppigheten av disse bivirkningene er svært sjeldne (opptil 1 av 10 000 brukere).
- **Tegn på alvorlige allergiske reaksjoner**
 - hevelser i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg, vanskeligheter med å svelge, elveblest og pusteproblemer, plutselig blodtrykksfall.Hyppigheten av allergiske reaksjonene er svært sjeldne (anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk, forekommer hos opptil 1 av 10 000 brukere) og mindre vanlige (angioødem og allergisk ødem, forekommer hos opptil 1 av 100 brukere).

Samlet liste over mulige bivirkninger

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 brukere)

- nedsatt antall røde blodceller, som kan gjøre huden blek og forårsake svakhet eller pustevansker
- blødning i mage eller tarm, blødning i kjønnsorganer eller urinveier (inkludert blod i urinen og sterke menstruasjonsblødninger), neseblødning, blødninger i tannkjøttet
- blødning i øynene (inkludert blødninger i det hvite i øynene)
- blødning i vev eller et hulrom i kroppen (hematom, blåmerker)
- hoste opp blod
- blødninger fra huden eller under huden
- blødning etter en operasjon
- lekkasje av blod eller væske fra operasjonssår
- hevelse i armer/bein
- smerter i armer/bein
- nedsatt nyrefunksjon (kan ses i tester som utføres av legen)
- feber
- magesmerter, fordøyelsesbesvær, kvalme eller oppkast, forstoppelse, diaré
- lavt blodtrykk (symptomer kan være svimmelhet eller besvimelse når man reiser seg)
- generelt nedsatt styrke og energi (svakhet, tretthet), hodepine, svimmelhet

- utslett, kløe i huden
- blodprøver kan vise forhøyede nivåer for visse leverenzymmer

Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 brukere)

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

Sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 1000 brukere)

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

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

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

Ukjent (frekvensen kan ikke bestemmes ut fra tilgjengelig informasjon)

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Rivaroxaban Viatrix

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Knuste tablett

Knuste rivaroxabantabletter er stabile i vann og i eplepuré i opptil 2 timer.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Rivaroxaban Viatris

- Virkestoffet er rivaroksaban. Hver tablett inneholder 2,5 mg rivaroksaban.
- Andre innholdsstoffer er:
Tablettkjerne: Mikrokrystallinsk cellulose, laktosemonohydrat, krysskarmellosenatrium, hypromellose, natriumlaurylsulfat, gult jernoksid [E 172], magnesiumstearat. Se avsnitt 2 "Rivaroxaban Viatris inneholder laktose og natrium".
Tablettfilmbrasjering: Polyvinylalkohol, makrogol (3350), talkum, titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172).

Hvordan Rivaroxaban Viatris ser ut og innholdet i pakningen

Rivaroxaban Viatris 2,5 mg filmbrasjerte tablettene er lysegule, runde, bikonvekse tabletter med avfaset kant (diameter 5,4 mm) og merket med "RX" på den ene siden og "1" på den andre siden.

De leveres i

- blistere i esker med 10, 28, 56, 60, 100 eller 196 filmbrasjerte tabletter eller
- endoseesker med 28 × 1, 30 × 1, 56 × 1, 60 × 1 eller 90 × 1 filmbrasjerte tabletter eller
- bokser med 98, 100 eller 196 filmbrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

Tilvirkere

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1
Bad Homburg,
Hesse,
61352,
Tyskland

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1,
Komárom,
H-2900,
Ungarn

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories
35/36 Baldoye Industrial Estate,
Grange Road,
Dublin 13,

Irland

Medis International (Bolatice),
Prumyslova 961/16,
Bolatice,
74723,
Tsjekkia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatriis Aps
Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 0 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals S.L.U
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z. o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

Hrvatska

Viartis Hrvatska d.o.o.

Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited Tel:

+353 (0) 87 11600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 8000

Italia

Viartis Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.

Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA

Tel: +371 676 055 80

România

BGP Products SRL

Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viartis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viartis Slovakia s.r.o.

Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viartis Oy

Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viartis AB

Tel: + 46 8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: +353 18711600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Rivaroxaban Viatris 10 mg filmdrasjerte tabletter rivaroksaban

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

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

VIKTIG: Denne Rivaroxaban Viatris-pakningen inkluderer et pasientkort som inneholder viktig sikkerhetsinformasjon. Ha alltid dette kortet med deg.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Rivaroxaban Viatris er og hva det brukes mot

Rivaroxaban Viatris inneholder virkestoffet rivaroksaban og brukes hos voksne til

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

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

2. Hva du må vite før du bruker Rivaroxaban Viatris

Bruk ikke Rivaroxaban Viatris

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

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Rivaroxaban Viatris.

Vis forsiktighet ved bruk av Rivaroxaban Viatris

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

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

Hvis du har behov for en operasjon

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

Barn og ungdom

Rivaroxaban Viatris 10 mg tabletter er ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år. Det er ikke tilstrekkelig informasjon om bruk hos barn og ungdom.

Andre legemidler og Rivaroxaban Viatris

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

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

Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg, må du informere legen din før du tar Rivaroxaban

Viatrix, fordi effekten av Rivaroxaban Viatrix kan bli forsterket. Legen vil bestemme om du skal behandles med dette legemidlet og om du trenger tettere oppfølging.

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

- **Hvis du tar**

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

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

Graviditet og amming

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

Rivaroxaban Viatrix inneholder laktose og natrium

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

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

3. Hvordan du bruker Rivaroxaban Viatrix

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

Hvor mye skal du ta

- Til forebygging av blodpropper i blodårer (vener) etter hofte- eller kneprotesekirurgi
Den anbefalte dosen er én tablett Rivaroxaban Viatrix 10 mg én gang daglig.
- Til behandling av blodpropper i blodårer (vener) i beina dine og blodpropper i blodårer i lungene og for å forebygge at blodpropper kommer tilbake

Etter minst 6 måneder med blodkoagulasjonsbehandling, er den anbefalte dosen enten én 10 mg tablett én gang daglig eller én 20 mg tablett én gang daglig. Legen din har forskrevet Rivaroxaban Viatrix 10 mg én gang daglig til deg.

Svelg tablett, helst med vann.

Rivaroxaban Viatrix kan tas med eller uten mat.

Rådfør deg med legen om alternative måter å ta Rivaroxaban Viatrix på dersom du har problemer med å svelge hele tablett. Tablett kan knuses og blandes med vann eller eplepuré umiddelbart før du tar den. Dersom nødvendig kan legen gi deg den knuste tablett via en magesonde.

Når skal du ta Rivaroxaban Viatrix

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

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

Legen din vil bestemme hvor lenge du må fortsette behandlingen.

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

Ta den første tablett 6-10 timer etter operasjonen.

Hvis du har hatt en større hoftoperasjon, skal du vanligvis ta tablettene i 5 uker.
Hvis du har hatt en større kneoperasjon, skal du vanligvis ta tablettene i 2 uker.

Dersom du tar for mye av Rivaroxaban Viatris

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

Dersom du har glemt å ta Rivaroxaban Viatris

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

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

Dersom du avbryter behandling med Rivaroxaban Viatris

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

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

- **Tegn på blødning**
 - blødninger i hjernen eller innsiden av hodeskallen (symptomer kan omfatte hodepine, svakhet i en side, oppkast, anfall, nedsatt bevissthetsnivå og stiv nakke). Dette er en alvorlig medisinsk nødsituasjon. Oppsøk lege umiddelbart!
 - langvarig eller kraftig blødning
 - uttalt svakhet, tretthet, blekhet, svimmelhet, hodepine, uforklarlig hevelse, pustevansker, brystmerter eller hjertekrampe (angina pectoris), som kan være tegn på blødning.Legen kan bestemme at du skal følges opp tettere, eller at behandlingen skal endres.
- **Tegn på alvorlige hudreaksjoner**
 - hissig utslett som sprer seg, blemmer eller sår på slimhinnene, f.eks. i munnen eller øynene (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse).
 - en legemiddelreaksjon som gir utslett, feber, betennelse i indre organer, unormale tilstander i blodet og systemisk sykdom (DRESS-syndrom).

Hyppigheten av disse bivirkningene er svært sjeldne (opptil 1 av 10 000 brukere).

- **Tegn på alvorlige allergiske reaksjoner**
 - hevelser i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg, vanskeligheter med å svelge, elveblest og pusteproblemer, plutselig blodtrykksfall.

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

Samlet liste over mulige bivirkninger

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 brukere)

- nedsatt antall røde blodceller, som kan gjøre huden blek og forårsake svakhet eller pustevansker
- blødning i mage eller tarm, blødning i kjønnsorganer eller urinveier (inkludert blod i urinen og sterke menstruasjonsblødninger), neseblødning, blødninger i tannkjøttet
- blødning i øynene (inkludert blødninger i det hvite i øynene)

- blødning i vev eller et hulrom i kroppen (hematom, blåmerker)
- hoste opp blod
- blødninger fra huden eller under huden
- blødning etter en operasjon
- lekkasje av blod eller væske fra operasjonssår
- hevelse i armer/bein
- smerter i armer/bein
- nedsatt nyrefunksjon (kan ses i tester som utføres av legen din)
- feber
- magesmerter, fordøyelsesbesvær, kvalme eller oppkast, forstoppelse, diaré
- lavt blodtrykk (symptomer kan være svimmelhet eller besvimelse når man reiser seg)
- generelt nedsatt styrke og energi (svakhet, tretthet), hodepine, svimmelhet
- utslett, kløe i huden
- blodprøver kan vise forhøyede nivåer for visse leverenzzymer

Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 brukere)

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

Sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 1000 brukere)

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

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

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

Ukjent (frekvensen kan ikke bestemmes ut fra tilgjengelig informasjon)

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Rivaroxaban Viatrix

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Knuste tablett

Knuste rivaroksabantabletter er stabile i vann og i eplepuré i opptil 2 timer.

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Rivaroxaban Viatris

- Virkestoff er rivaroksaban. Hver tablett inneholder 10 mg rivaroksaban.
- Andre innholdsstoffer er:
Tablettkjerne: Mikrokrystallinsk cellulose, laktosemonohydrat, krysskarmellosenatrium, hypromellose, natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat. Se avsnitt 2 "Rivaroxaban Viatris inneholder laktose og natrium".
Tablettfilmbrasjering: Makrogol (3350), polyvinylalkohol, titandioksid (E 171), rødt jernoksid (E 172).

Hvordan Rivaroxaban Viatris ser ut og innholdet i pakningen

Rivaroxaban Viatris 10 mg filmbrasjerte tablett er lyserosa til rosa, runde, bikonvekse tablett med avfaset kant (diameter 5,4 mm) og merket med "RX" på den ene siden og "2" på den andre.

De leveres i

- blistere i esker med 10, 30 eller 100 filmbrasjerte tablett eller
- endoseblistere i esker med 10 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 98 × 1 eller 100 × 1 filmbrasjerte tablett eller
- bokser med 98 eller 100 filmbrasjerte tablett

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

Tilvirkere

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1
Bad Homburg,
Hesse,
61352,
Tyskland

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1, Komárom,
H-2900,
Ungarn

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road,
Dublin 13,
Ireland

Medis International (Bolatice)
Prumyslova 961/16,
Bolatice,
74723,
Tsjekkia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

België/Belgique/Belgien

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatrix CZ.s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatrix Aps
Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatrix Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatrix Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 0 100 002

España

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.U
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatrix Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatrix Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viatrix
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatrix Healthcare Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatrix AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z. o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 (0) 87 11600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Slovenija

Viatri d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB
Tel: + 46 8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}.

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

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Rivaroxaban Viatris 15 mg filmdrasjerte tabletter

Rivaroxaban Viatris 20 mg filmdrasjerte tabletter

rivaroksaban

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

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

VIKTIG: Denne Rivaroxaban Viatris-pakningen inkluderer et pasientkort som inneholder viktig sikkerhetsinformasjon. Ha alltid dette kortet med deg.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

1. Hva Rivaroxaban Viatris er og hva det brukes mot

Rivaroxaban Viatris inneholder virkestoffet rivaroksaban og brukes hos voksne til:

- forebygging av blodpropp i hjernen (slag) eller andre blodårer i kroppen din dersom du har en form for uregelmessig hjerterytme som kalles ikke-klaffeassosiert atrieflimmer.
- behandling av blodpropper i blodårer (venner) i beina dine (dyp venetrombose) og i blodårer i lungene (lungeemboli), og til å forebygge at blodpropper oppstår på nytt i blodårer i beina dine og/eller lungene.

Rivaroxaban Viatris brukes hos barn og ungdom under 18 år og med en kroppsvekt på 30 kg eller mer til å:

- behandle blodpropper og forhindre tilbakevendende blodpropper i venene eller i blodkarene i lungene, etter innledende behandling på minst 5 dager med legemidler som injiseres, som brukes til å behandle blodpropper.

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

2. Hva du må vite før du bruker Rivaroxaban Viatris

Bruk ikke Rivaroxaban Viatris

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

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Rivaroxaban Viatris.

Vis forsiktighet ved bruk av Rivaroxaban Viatris

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

Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg, må du informere legen din før du tar Rivaroxaban Viatris.

Legen vil bestemme om du skal behandles med dette legemidlet og om du trenger tettere oppfølging.

Hvis du har behov for en operasjon

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

Barn og ungdom

Rivaroxaban Viatris-tabletter er ikke anbefalt til barn som veier under 30 kg.

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

Andre legemidler og Rivaroxaban Viatris

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

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

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

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

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

Graviditet og amming

Ikke bruk Rivaroxaban Viatris hvis du er gravid eller ammer. Hvis det er en mulighet for at du kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon mens du tar Rivaroxaban Viatris. Hvis du blir gravid mens du tar dette legemidlet, må du fortelle legen om det umiddelbart. Han/hun vil bestemme hvordan du skal behandles.

Kjøring og bruk av maskiner

Rivaroxaban Viatris kan gi svimmelhet (vanlig bivirkning) eller besvimelse (mindre vanlig bivirkning) (se avsnitt 4, "Mulige bivirkninger"). Du bør ikke kjøre bil, sykle eller bruke verktøy eller maskiner dersom du har disse symptomene.

Rivaroxaban Viatris inneholder laktose og natrium

Hvis legen din har fortalt deg at du ikke tåler visse sukkerarter, må du kontakte legen før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Rivaroxaban Viatris

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Du må ta Rivaroxaban Viatris sammen med et måltid. Svelg helst tablett(e) med vann.

Rådfør deg med legen om alternative måter å ta Rivaroxaban Viatris på dersom du har problemer med å svelge tablett hel. Tablett(e) kan knuses og blandes med vann eller eplepuré umiddelbart før du tar den. Spis mat umiddelbart etter inntak av denne blandingen. Dersom nødvendig kan legen gi deg den knuste tablett(e) via en magesonde.

Hvor mye skal du ta

Voksne

- Til forebygging av blodpropp i hjernen (slag) eller andre blodårer i kroppen din
Den anbefalte dosen er én tablett Rivaroxaban Viatris 20 mg én gang daglig.
Dersom du har nyreproblemer, kan dosen reduseres til én tablett Rivaroxaban Viatris 15 mg én gang daglig.

Dersom du har behov for et inngrep for å behandle trange blodårer i hjertet ditt (kalles utblokking eller PCI (perkutan koronarintervensjon) med innsetting av en stent), er det begrenset erfaring med å redusere dosen til én tablett Rivaroxaban Viatris 15 mg én gang daglig (eller til én tablett Rivaroxaban Viatris 10 mg én gang daglig dersom du har nedsatt nyrefunksjon) i tillegg til et såkalt platehemmende legemiddel, som klopido-grel.

- Til behandling av blodpropper i blodårer (vener) i beina dine og blodpropper i blodårer i lungene og for å forebygge at blodpropper kommer tilbake
Den anbefalte dosen er én tablett Rivaroxaban Viatris 15 mg to ganger daglig de første 3 ukene. Ved fortsatt behandling etter disse 3 ukene er den anbefalte dosen én tablett Rivaroxaban Viatris 20 mg én gang daglig.
Etter minst 6 måneder med blodkoagulasjonsbehandling, kan legen bestemme om behandling skal fortsette med enten én 10 mg tablett én gang daglig eller én 20 mg tablett én gang daglig.
Dersom du har nyreproblemer og tar én tablett Rivaroxaban Viatris 20 mg én gang daglig, og risikoen for blødning er større enn risikoen for å få en ny blodpropp, kan legen bestemme at dosen skal reduseres til én tablett Rivaroxaban Viatris 15 mg én gang daglig ved behandling etter 3 uker.

Barn og ungdom

Dosen av Rivaroxaban Viatris avhenger av kroppsvekten og beregnes av legen.

- Den anbefalte dosen for barn og ungdom med en **kroppsvekt på mellom 30 kg og under 50 kg** er én tablett med **Rivaroxaban Viatris 15 mg** én gang daglig.
- Den anbefalte dosen for barn og ungdom med en **kroppsvekt på 50 kg** eller mer er én tablett **Rivaroxaban Viatris 20 mg** én gang daglig.

Ta hver Rivaroxaban Viatris-dose med drikke (for eksempel vann eller juice) i løpet av et måltid. Ta tablettene hver dag til ca. samme tidspunkt. Det kan være lurt å stille inn en alarm for å minne deg på å ta tablettene.

Til foreldre og omsorgspersoner: Påse at barnet får i seg hele dosen.

Ettersom Rivaroxaban Viatris-dosen er basert på kroppsvekt er det viktig å holde alle planlagte legetimer fordi det kan hende at dosen må justeres etter hvert som vekten endrer seg.

Aldri juster Rivaroxaban Viatris-dosen selv. Legen justerer dosen om nødvendig.

Ikke del opp tablettene i et forsøk på å ta en del av en tablettedose. Hvis det er nødvendig å ta en lavere dose, skal du bruke en alternativ presentasjon, som granulater til mikstur, suspensjon. For barn og ungdom som ikke er i stand til å svelge tablettene hele, skal andre legemiddelformer brukes, som granulater til mikstur, suspensjon.

Hvis mikstur, suspensjon ikke er tilgjengelig, kan du knuse Rivaroxaban Viatris-tabletten og blande den med vann eller eplepuré umiddelbart før den skal tas. Spis noe etter at du har tatt miksturen. Hvis det er nødvendig, kan legen også gi den knuste Rivaroxaban Viatris-tabletten via magesonde.

Dersom du gulper opp dosen eller kaster opp

- under 30 minutter etter å ha tatt Rivaroxaban Viatris, skal du ta en ny dose.
- mer enn 30 minutter etter å ha tatt Rivaroxaban Viatris, skal du **ikke** ta en ny dose. I et slikt tilfelle skal du ta neste Rivaroxaban Viatris-dose til vanlig tid.

Kontakt legen dersom du stadig gulper opp dosen eller kaster opp etter å ha tatt Rivaroxaban Viatris.

Når skal du ta Rivaroxaban Viatris

Ta tablettene hver dag til legen sier at du skal slutte.

Forsøk å ta tablettene til samme tid hver dag, da blir det lettere å huske det.

Legen din vil bestemme hvor lenge du må fortsette behandlingen.

For å unngå blodpropp i hjernen (slag) og andre blodårer i kroppen:

Dersom du må gjennomgå en prosedyre som kalles konvertering for å gjenopprette normal hjerterytme, må du ta Rivaroxaban Viatris til de tidspunktene legen har fortalt deg.

Dersom du har glemt å ta Rivaroxaban Viatris

- Voksne, barn og ungdom:

Dersom du tar én 20 mg tablett eller én 15 mg tablett **én** gang daglig og har glemt en dose, tar du den så snart du husker det. Ta ikke mer enn én tablett på samme dag som erstatning for en glemt dose. Ta neste tablett neste dag, og fortsett med å ta én tablett én gang daglig som normalt.

- Voksne:

Dersom du tar én 15 mg tablett **to** ganger daglig og har glemt en dose, tar du den så snart du husker det. Ta ikke mer enn to 15 mg tabletter på samme dag. Hvis du har glemt en dose, kan du ta to 15 mg tabletter på samme tid for å få tatt to tabletter (30 mg) på én dag. Neste dag fortsetter du å ta én 15 mg tablett to ganger daglig som normalt.

Dersom du tar for mye av Rivaroxaban Viatris

Kontakt legen din umiddelbart hvis du har tatt for mange Rivaroxaban Viatris-tabletter. Hvis du tar for mye Rivaroxaban Viatris, øker blødningsrisikoen.

Dersom du avbryter behandling med Rivaroxaban Viatris

Du må ikke slutte å ta Rivaroxaban Viatris uten først å snakke med legen din. Rivaroxaban Viatris brukes nemlig til å behandle og forebygge alvorlige tilstander.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Rivaroxaban Viatris forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Som alle lignende legemidler som forhindrer dannelse av blodpropper, kan Rivaroxaban Viatris forårsake blødning som kan være livstruende. Store blødninger kan føre til plutselig fall i blodtrykket (sjokk). I noen tilfeller er det ikke sikkert blødningen er merkbar for deg.

Snakk med lege umiddelbart dersom du eller barnet ditt får noen av følgende bivirkninger:

• Tegn på blødning

- blødninger i hjernen eller innsiden av hodeskallen (symptomer kan omfatte hodepine, svakhet i en side, oppkast, anfall, nedsatt bevissthetsnivå og stiv nakke. Dette er en alvorlig medisinsk nødsituasjon. Oppsøk lege umiddelbart!)
- langvarig eller kraftig blødning
- uttalt svakhet, tretthet, blekhet, svimmelhet, hodepine, uforklarlig hevelse, pustevansker, brystmerter eller hjertekrampe (angina pectoris).

Legen kan bestemme at du skal følges opp tettere, eller at behandlingen skal endres.

• Tegn på alvorlige hudreaksjoner

- hissig utslett som sprer seg, blemmer eller sår på slimhinnene, f.eks. i munnen eller øynene (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse)..
- en legemiddelreaksjon som gir utslett, feber, betennelse i indre organer, unormale tilstander i blodet og systemisk sykdom (DRESS-syndrom).

Hypigheten av disse bivirkningene er svært sjeldne (opptil 1 av 10 000 brukere).

- **Tegn på alvorlige allergiske reaksjoner**

- hevelser i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg, vanskeligheter med å svelge, elveblest og pusteproblemer, plutselig blodtrykksfall.

Hyppigheten av allergiske reaksjoner er svært sjeldne (anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk, forekommer hos opptil 1 av 10 000 brukere) og mindre vanlige (angioødem og allergisk ødem, forekommer hos opptil 1 av 100 brukere).

Samlet liste over mulige bivirkninger som ble funnet hos voksne, barn og ungdom

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 brukere)

- nedsatt antall røde blodceller, som kan gjøre huden blek og forårsake svakhet eller pustevansker
- blødning i mage eller tarm, blødning i kjønnsorganer eller urinveier (inkludert blod i urinen og sterke menstruasjonsblødninger), neseblødning, blødninger i tannkjøttet
- blødning i øynene (inkludert blødninger i det hvite i øynene)
- blødning i vev eller et hulrom i kroppen (hematom, blåmerker)
- hoste opp blod
- blødninger fra huden eller under huden
- blødning etter en operasjon
- lekkasje av blod eller væske fra operasjonssår
- hevelse i armer/bein
- smerter i armer/bein
- nedsatt nyrefunksjon (kan ses i tester som utføres av legen)
- feber
- magesmerter, fordøyelsesbesvær, kvalme eller oppkast, forstoppelse, diaré
- lavt blodtrykk (symptomer kan være svimmelhet eller besvimelse når man reiser seg)
- generelt nedsatt styrke og energi (svakhet, tretthet), hodepine, svimmelhet
- utslett, kløe i huden
- blodprøver kan vise forhøyede nivåer for visse leverenzzymer

Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 brukere)

- blødninger i hjernen eller innsiden av hodeskallen (se ovenfor, tegn på blødning)
- blødning i et ledd som forårsaker smerter og hevelse
- lavt antall blodplater (trombocytopeni). Blodplater bidrar til at blodet leverer seg.
- allergiske reaksjoner, inkludert allergiske hudreaksjoner
- nedsatt leverfunksjon (kan ses i tester som utføres av legen din)
- blodprøver kan vise økte nivåer av bilirubin, enkelte bukspyttkjertel- eller leverenzzymer eller økt antall blodplater
- besvimelse
- føle seg uvel
- rask hjerterytme
- munntørhet
- elveblest

Sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 1000 brukere)

- blødninger i en muskel
- nedsatt gallefunksjon (kolestase), leverbetennelse inkludert leverskade (hepatitt, inkludert hepatocellulær skade)
- gulfarging av hud og øyne (gulsott)
- lokale hevelser
- ansamling av blod (hematom) i lysken som skyldes en komplikasjon etter inngrep i hjertet der et kateter settes inn i arterien i beinet (pseudoaneurisme).

Svært sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 10 000 brukere)

- opphopning av eosinofiler, en type hvite granulocytiske blodceller som forårsaker betennelse i lungene (eosinofil lungebetennelse)

Ukjent (frekvensen kan ikke bestemmes ut fra tilgjengelig informasjon)

- nyresvikt etter en alvorlig blødning
- blødning i nyren, noen ganger med blod i urinen, som fører til at nyrene ikke fungerer ordentlig

- (antikoagulantrelatert nefropati)
- økt trykk i muskler i bein eller armer etter en blødning. Dette kan føre til smerter, hevelser, endret sansefornemmelse, nummenhet eller lammelse (kompartmentsyndrom etter en blødning)

Bivirkninger hos barn og ungdom

Generelt sett var bivirkningene som ble observert hos barn og ungdom behandlet med rivaroksaban, tilsvarende typen som ble observert hos voksne, og var hovedsakelig av mild til moderat alvorlighetsgrad.

Bivirkninger som ble observert oftere hos barn og ungdom:

Svært vanlige (forekommer hos flere enn 1 av 10 brukere)

- hodepine
- feber
- neseblødning
- oppkast

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 brukere)

- økt hjerterytme
- blodprøver kan vise en økning i bilirubin (gallepigment)
- trombocytopeni (lavt antall blodplater, som er cellene som hjelper blodet med å koagulere)
- kraftig menstruasjonsblødning

Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 brukere)

- blodprøver som viser en økning i en underkategori av bilirubin (direkte bilirubin, gallepigment)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Rivaroxaban Viatris

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på hvert blister eller boks etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Knuste tabletter

Knuste rivaroksabantabletter er stabile i vann og i eplepuré i opptil 2 timer.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Rivaroxaban Viatris

- Virkestoff er rivaroksaban. Hver tablett inneholder 15 mg eller 20 mg rivaroksaban.
- Andre innholdsstoffer er:
Tablettkjerne: Mikrokrystallinsk cellulose, laktosemonohydrat, krysskarmellosenatrium, hypromellose, natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat. Se avsnitt 2 "Rivaroxaban Viatris inneholder laktose og natrium".
Tablettfilmdrasjering: Makrogol (3350), polyvinylalkohol, titandioksid (E 171), rødt jernoksid (E 172).

Hvordan Rivaroxaban Viatris ser ut og innholdet i pakningen

Rivaroxaban Viatris 15 mg filmdrasjerte tabletter er rosa til mursteinsrøde, runde, bikonvekse tabletter med avfasede kanter (diameter 6,4 mm) og merket med "RX" på den ene siden og "3" på den andre.

De leveres i

- blistere i esker med 14, 28, 30, 42, 98 eller 100 filmdrasjerte tabletter eller
- endoseblistere i esker med 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 42 × 1, 50 × 1, 98 × 1 eller 100 × 1 filmdrasjerte tabletter eller
- bokser med 98 eller 100 filmdrasjerte tabletter

Rivaroxaban Viatris 20 mg filmdrasjerte tabletter er rødbrune, runde, bikonvekse tabletter med avfasede kanter (diameter 7,0 mm) og merket med "RX" på den ene siden og "4" på den andre.

De leveres i

- blistere i esker med 14, 28, 30, 98 eller 100 filmdrasjerte tabletter eller
- endoseblistere i esker med 14 × 1, 28 × 1, 30 × 1, 50 × 1, 90 × 1, 98 × 1 eller 100 × 1 filmdrasjerte tabletter eller
- bokser med 98 eller 100 filmdrasjerte tabletter eller
- kalenderpakninger med 14, 28 eller 98 filmdrasjerte tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Viatris Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

Tilvirkere

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1
Bad Homburg,
Hesse,
61352,
Tyskland

Mylan Hungary Kft,
Mylan utca 1,
Komárom,
H-2900,
Ungarn

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories,
35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road,
Dublin 13,
Irland

Medis International (Bolatic),
Prumyslova 961/16,
Bolatic,
74723,
Tsjekia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Česká republika

Viatriis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Danmark

Viatriis Aps
Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH Tel:
+49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal Tel:
+ 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 993 6410

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.U
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 (0) 87 11600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

Luxembourg/Luxemburg

Viatriis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Magyarország

Viatriis Healthcare Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z. o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.
Τηλ: +357 2220 7700

Sverige

Viatrix AB
Tel: + 46 8 630 19 00

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Rivaroxaban Viatris 15 mg filmdrasjerte tabletter Rivaroxaban Viatris 20 mg filmdrasjerte tabletter

Startpakning

Skal ikke brukes av barn.
rivaroksaban

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

VIKTIG: Denne Rivaroxaban Viatris-pakningen inkluderer et pasientkort som inneholder viktig sikkerhetsinformasjon. Ha alltid dette kortet med deg.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Rivaroxaban Viatris er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Rivaroxaban Viatris
3. Hvordan du bruker Rivaroxaban Viatris
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Rivaroxaban Viatris
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Rivaroxaban Viatris er og hva det brukes mot

Rivaroxaban Viatris inneholder virkestoffet rivaroksaban og brukes hos voksne til:

- behandling av blodpropper i blodårer (vener) i beina dine (dyp venetrombose) og i blodårer i lungene (lungeemboli), og til å forebygge at blodpropper oppstår på nytt i blodårer i beina dine og/eller lungene.

Rivaroxaban Viatris tilhører en gruppe legemidler som kalles antitrombotiske midler. Det virker ved å blokkere en blodkoagulasjonsfaktor (faktor Xa) og minsker dermed blodets tendens til å levre seg.

2. Hva du må vite før du bruker Rivaroxaban Viatris

Bruk ikke Rivaroxaban Viatris

- hvis du er allergisk overfor rivaroksaban eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- hvis du blør kraftig
- hvis du har en sykdom eller en tilstand i et organ i kroppen som gir økt risiko for alvorlig blødning (f.eks. magesår, skade eller blødning i hjernen, nylig har vært operert i hjernen eller øynene)
- hvis du tar andre legemidler som hemmer blodkoagulasjonen (f.eks. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), unntatt ved bytte av antikoagulerende behandling eller når du får heparin via en vene- eller arterieslange for å holde den åpen
- hvis du har en leversykdom som fører til økt blødningsrisiko
- hvis du er gravid eller ammer

Bruk ikke Rivaroxaban Viatris, og informer legen din hvis noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Rivaroxaban Viatris.

Vis forsiktighet ved bruk av Rivaroxaban Viatris

- hvis du har økt blødningsrisiko, som kan være tilfelle ved for eksempel:
 - alvorlig nyresykdom, da nyrefunksjonen din kan påvirke den mengden legemiddel som er aktiv i kroppen din
 - dersom du tar andre legemidler som hemmer blodkoagulasjonen (f.eks. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), ved bytte av antikoagulerende behandling eller når du får heparin via en vene- eller arterieslange for å holde slangen åpen (se avsnittet "Andre legemidler og Rivaroxaban Viatris")
 - blødningsforstyrrelser
 - svært høyt blodtrykk, som ikke kontrolleres med medisinsk behandling
 - sykdom i mage eller tarm som kan gi blødninger, f.eks. betennelse i tarm eller mage, eller betennelse i øsofagus (spiserør), f.eks. pga. gastroøsofageal refluks (sykdom der magesyre kommer opp i spiserøret) eller svulster i magen, i tarmene, i kjønnsorganene eller i urinveiene
 - et problem med blodårene i øynene (retinopati)
 - en lungesykdom der bronkiene utvides og fylles med puss (bronkiektasi), eller tidligere blødninger i lungene
- hvis du har en kunstig hjerteklaff
- hvis du vet at du har en sykdom som kalles antifosfolipidsyndrom (en sykdom i immunsystemet som forårsaker økt risiko for blodpropp) må du informere legen din om det. Legen vil bestemme om det er nødvendig å endre behandlingen
- hvis legen din har påvist ustabil blodtrykk hos deg, eller det er planlagt at du skal ha annen behandling eller operasjon for å fjerne en blodpropp fra lungene

Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg, må du informere legen din før du tar Rivaroxaban Viatris.

Legen vil bestemme om du skal behandles med dette legemidlet og om du trenger tettere oppfølging.

Hvis du har behov for en operasjon

- er det svært viktig at du tar Rivaroxaban Viatris før og etter operasjonen nøyaktig på de tidspunktene legen har fortalt deg.
- Hvis det under operasjonen din skal benyttes et kateter eller gis en injeksjon i ryggspylen (f.eks. epidural- eller spinalbedøvelse eller smertelindring):
 - er det svært viktig at du før og etter injeksjonen eller fjerning av kateteret tar Rivaroxaban Viatris nøyaktig på de tidspunktene legen har fortalt deg
 - fortell legen umiddelbart hvis du føler nummenhet eller svakhet i bena, eller har problemer med tarmen eller urinblæren etter avsluttet bedøvelse, fordi akuttbehandling er nødvendig.

Barn og ungdom

Rivaroxaban Viatris startpakning er **ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år** fordi den er spesielt utviklet for startbehandling hos voksne pasienter og er ikke egnet for bruk hos barn og ungdom.

Andre legemidler og Rivaroxaban Viatris

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

- **Hvis du tar**
 - visse legemidler mot soppinfeksjoner (f.eks. flukokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), med mindre de bare påføres huden
 - ketokonazol tabletter (brukes til behandling av Cushings syndrom – når kroppen produserer for mye kortisol)
 - visse legemidler mot bakterieinfeksjoner (f.eks. klaritromycin, erytromycin)
 - visse antivirale legemidler mot HIV/AIDS (f.eks. ritonavir)
 - andre legemidler som hemmer blodkoagulasjonen (f.eks. enoksaparin, klopidogrel eller såkalte vitamin K-antagonister slik som warfarin og acenokumarol)
 - betennelsesdempende og smertestillende legemidler (f.eks. naproksen eller acetylsalisylsyre)
 - dronedaron, et legemiddel til behandling av uregelmessig hjerterytme
 - visse legemidler for behandling av depresjon (selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI))

Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg, må du informere legen før du tar Rivaroxaban Viatris, fordi effekten av Rivaroxaban Viatris kan bli forsterket. Legen vil bestemme om du skal behandles med dette legemidlet og om du trenger tettere oppfølging.

Dersom legen tror det er økt risiko for å utvikle sår i mage eller tarm, kan han også gi deg forebyggende behandling mot magesår.

- **Hvis du tar**
 - visse legemidler til behandling av epilepsi (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)
 - prikkperikum (*Hypericum perforatum*), et naturlegemiddel brukt ved depresjon
 - rifampicin, et antibiotikum

Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg, må du informere legen din før du tar Rivaroxaban Viatris, fordi effekten av Rivaroxaban Viatris kan bli redusert. Legen vil bestemme om du skal behandles med Rivaroxaban Viatris og om du trenger tettere oppfølging.

Graviditet og amming

Ikke bruk Rivaroxaban Viatris hvis du er gravid eller ammer. Hvis det er en mulighet for at du kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon mens du tar Rivaroxaban Viatris. Hvis du blir gravid mens du tar dette legemidlet, må du fortelle legen om det umiddelbart. Han/hun vil bestemme hvordan du skal behandles.

Kjøring og bruk av maskiner

Rivaroxaban Viatris kan gi svimmelhet (vanlig bivirkning) eller besvimelse (mindre vanlig bivirkning) (se avsnitt 4, "Mulige bivirkninger"). Du bør ikke kjøre bil, sykle eller bruke verktøy eller maskiner dersom du har disse symptomene.

Rivaroxaban Viatris inneholder laktose og natrium

Hvis legen din har fortalt deg at du ikke tåler visse sukkerarter, må du kontakte legen før du tar dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Rivaroxaban Viatris

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Du må ta Rivaroxaban Viatris sammen med et måltid.
Svelg helst tablett(e) med vann.

Rådfør deg med legen om alternative måter å ta Rivaroxaban Viatris på dersom du har problemer med å svelge tablett(e) hel. Tablett(e) kan knuses og blandes med vann eller eplepuré umiddelbart før du tar den. Spis mat umiddelbart etter inntak av denne blandingen.
Dersom nødvendig kan legen gi deg den knuste tablett(e) via en magesonde.

Hvor mye skal du ta

Den anbefalte dosen er én tablett Rivaroxaban Viatris 15 mg to ganger daglig de første 3 ukene. Ved fortsatt behandling etter disse 3 ukene er den anbefalte dosen én tablett Rivaroxaban Viatris 20 mg én gang daglig. Denne startpakningen med Rivaroxaban Viatris 15 mg og 20 mg tabletter skal kun brukes de første 4 ukene av behandlingen.

Når du er ferdig med denne startpakningen, fortsetter du med Rivaroxaban Viatris 20 mg én gang daglig slik som legen din har fortalt deg.

Dersom du har nyreproblemer og risikoen for blødning er større enn risikoen for å få en ny blodpropp, kan legen bestemme at dosen skal reduseres til én tablett Rivaroxaban Viatris 15 mg én gang daglig for behandling etter 3 uker.

Når skal du ta Rivaroxaban Viatris

Ta tablett(e) hver dag til legen sier at du skal slutte.

Forsøk å ta tablett(e) til samme tid hver dag, da blir det lettere å huske det.

Legen din vil bestemme hvor lenge du må fortsette behandlingen.

Dersom du tar for mye av Rivaroxaban Viatris

Kontakt legen din umiddelbart hvis du har tatt for mange Rivaroxaban Viatris-tabletter. Hvis du tar for mye Rivaroxaban Viatris, øker blødningsrisikoen.

Dersom du har glemt å ta Rivaroxaban Viatris

- Dersom du tar én 15 mg tablett to ganger daglig og har glemt en dose, tar du den så snart du husker det. Ta ikke mer enn to 15 mg tabletter på samme dag. Hvis du har glemt en dose, kan du ta to 15 mg tabletter på samme tid for å få tatt totalt to tabletter (30 mg) på én dag. Neste dag fortsetter du å ta én 15 mg tablett to ganger daglig som normalt.

- Dersom du tar én 20 mg tablett én gang daglig og har glemt en dose, tar du den så snart du husker det. Ta ikke mer enn én tablett på samme dag som erstatning for en glemt dose. Ta neste tablett neste dag, og fortsett med å ta én tablett én gang daglig som normalt.

Dersom du avbryter behandling med Rivaroxaban Viatris

Du må ikke slutte å ta Rivaroxaban Viatris uten først å snakke med legen din. Rivaroxaban Viatris brukes nemlig til å behandle og forebygge alvorlige tilstander.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Rivaroxaban Viatris forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Som alle lignende legemidler som forhindrer dannelse av blodpropper, kan Rivaroxaban Viatris forårsake blødning som kan være livstruende. Store blødninger kan føre til plutselig fall i blodtrykket (sjokk). I noen tilfeller er det ikke sikkert blødningen er merkbar for deg.

Snakk med lege umiddelbart dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:

• Tegn på blødning

- blødninger i hjernen eller innsiden av hodeskallen (symptomer kan omfatte hodepine, svakhet i en side, oppkast, anfall, nedsatt bevissthetsnivå og stiv nakke. Dette er en alvorlig medisinsk nødsituasjon. Oppsøk lege umiddelbart!)
- langvarig eller kraftig blødning
- uttalt svakhet, tretthet, blekhet, svimmelhet, hodepine, uforklarlig hevelse, pustevansker, brystmerter eller hjertekrampe (angina pectoris).

Legen kan bestemme at du skal følges opp tettere, eller at behandlingen skal endres.

- **Tegn på alvorlige hudreaksjoner**

- hissig utslett som sprer seg, blemmer eller sår på slimhinnene, f.eks. i munnen eller øynene (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse).
- en legemiddelreaksjon som gir utslett, feber, betennelse i indre organer, unormale tilstander i blodet og systemisk sykdom (DRESS-syndrom).

Hyppigheten av disse bivirkningene er svært sjeldne (opptil 1 av 10 000 brukere).

- **Tegn på alvorlige allergiske reaksjoner**

- hevelser i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg, vanskeligheter med å svelge, elveblest og pusteproblemer, plutselig blodtrykkfall.

Hyppigheten av allergiske reaksjonene er svært sjeldne (anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk, forekommer hos opptil 1 av 10 000 brukere) og mindre vanlige (angioødem og allergisk ødem, forekommer hos opptil 1 av 100 brukere).

Samlet liste over mulige bivirkninger

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 brukere)

- nedsatt antall røde blodceller, som kan gjøre huden blek og forårsake svakhet eller pustevansker
- blødning i mage eller tarm, blødning i kjønnsorganer eller urinveier (inkludert blod i urinen og sterke menstruasjonsblødninger), neseblødning, blødninger i tannkjøttet
- blødning i øynene (inkludert blødninger i det hvite i øynene)
- blødning i vev eller et hulrom i kroppen (hematom, blåmerker)
- hoste opp blod
- blødninger fra huden eller under huden
- blødning etter en operasjon
- lekkasje av blod eller væske fra operasjonssår
- hevelse i armer/bein
- smerter i armer/bein
- nedsatt nyrefunksjon (kan ses i tester som utføres av legen)
- feber
- magesmerter, fordøyelsesbesvær, kvalme eller oppkast, forstoppelse, diaré
- lavt blodtrykk (symptomer kan være svimmelhet eller besvimelse når man reiser seg)
- generelt nedsatt styrke og energi (svakhet, tretthet), hodepine, svimmelhet
- utslett, kløe i huden
- blodprøver kan vise forhøyede nivåer av visse leverenzymmer

Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 brukere)

- blødninger i hjernen eller innsiden av hodeskallen (se ovenfor, tegn på blødning)
- blødning i et ledd som forårsaker smerter og hevelse
- lavt antall blodplater (trombocytopeni). Blodplater bidrar til at blodet leverer seg.
- allergiske reaksjoner, inkludert allergiske hudreaksjoner
- nedsatt leverfunksjon (kan ses i tester som utføres av legen din)
- blodprøver kan vise økte nivåer av bilirubin, enkelte bukspyttkjertel- eller leverenzymmer eller økt antall blodplater
- besvimelse
- føle seg uvel
- rask hjerterytme
- munntørrehet
- elveblest

Sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 1000 brukere)

- blødninger i en muskel
- nedsatt gallefunksjon (kolestase), leverbetennelse inkludert leverskade (hepatitt, inkludert hepatocellulær skade)
- gulfarging av hud og øyne (gulsott)

- lokale hevelser
- ansamling av blod (hematom) i lysken som skyldes en komplikasjon etter inngrep i hjertet der et kateter settes inn i arterien i beinet (pseudoaneurisme).

Svært sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 10 000 brukere)

- opphopning av eosinofiler, en type hvite granulocytiske blodceller som forårsaker betennelse i lungene (eosinofil lungebetennelse)

Ukjent (frekvensen kan ikke bestemmes ut ifra tilgjengelig informasjon)

- nyresvikt etter en alvorlig blødning
- blødning i nyren, noen ganger med blod i urinen, som fører til at nyrene ikke fungerer ordentlig (antikoagulantrelatert nefropati)
- økt trykk i muskler i bein eller armer etter en blødning. Dette kan føre til smerter, hevelser, endret sansefølelse, nummenhet eller lammelse (kompartmentsyndrom etter en blødning)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Rivaroxaban Viatris

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på hver foldekartong etter Utl.dato/EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Knuste tablett

Knuste rivaroksabantabletter er stabile i vann og i eplepuré i opptil 2 timer.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Rivaroxaban Viatris

- Virkestoff er rivaroksaban. Hver tablett inneholder henholdsvis 15 mg eller 20 mg rivaroksaban.
- Andre innholdsstoffer er:
Tablettkjerne: MikrokrySTALLinsk cellulose, laktosemonohydrat, krysskarmellosenatrium, hypromellose, natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat. Se avsnitt 2 "Rivaroxaban Viatris inneholder laktose og natrium".
Tablettfilm-drasjering: Polyvinylalkohol, makrogol (3350), talkum, titandioksid (E 171), rødt jernoksid (E 172).

Hvordan Rivaroxaban Viatris ser ut og innholdet i pakningen

Rivaroxaban Viatris 15 mg film-drasjerte tablettene er rosa til mursteinsrøde, runde, bikonvekse tabletter med avfasede kanter (diameter 6,4 mm) og merket med "RX" på den ene siden og "3" på den andre.

Rivaroxaban Viatris 20 mg film-drasjerte tablettene er rødbrune, runde, bikonvekse tabletter med avfasede kanter (diameter 7,0 mm) og merket med "RX" på den ene siden og "4" på den andre.

Startpakning for de første 4 ukene: hver pakning med 49 film-drasjerte tabletter for de første 4 ukene med behandling inneholder:

Én eske inneholder 42 filmdrasjerte tabletter med 15 mg rivaroksaban (tre blisterpakninger à 14 x 15 mg merket med sol- og månesymboler) og én eske med 7 filmdrasjerte tabletter med 20 mg rivaroksaban (merket med dag 22, dag 23, dag 24, dag 25, dag 26, dag 27 og dag 28).

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Viartis Limited
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Irland

Tilvirkere

Mylan Germany GmbH
Benzstrasse 1
Bad Homburg,
Hesse,
61352,
Tyskland

Mylan Hungary Kft,
Mylan utca 1,
Komárom,
H-2900,
Ungarn

McDermott Laboratories Limited t/a Gerard Laboratories,
35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road,
Dublin 13,
Irland

Medis International (Bolatice)
Prumyslova 961/16,
Bolatice,
74723,
Tsjekkia

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

Viartis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Mylan Healthcare UAB
Tel: +370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viartis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viartis CZ.s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viartis Healthcare Kft
Tel: + 36 1 465 2100

Danmark

Viatriis Aps
Tlf.: +45 28 11 69 32

Deutschland

Viatriis Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

BGP Products Switzerland GmbH Eesti filiaal
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatriis Hellas Ltd
Τηλ: +30 210 0 100 002

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.U
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé
Tél: +33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Mylan Ireland Limited
Tel: +353 (0) 87 11600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

Varnavas Hadjipanayis Ltd.
Τηλ: +357 2220 7700

Latvija

Mylan Healthcare SIA
Tel: +371 676 055 80

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatriis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Arcana Arzneimittel GmbH
Tel: +43 1 416 2418

Polska

Mylan Healthcare Sp. z. o.o.
Tel: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 21 412 72 56

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: +358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB
Tel: + 46 8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited Tel:
+353 18711600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {MM/ÅÅÅÅ}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.