



**Legemiddelanmeldelse:**

**Xarelto (rivaroksaban) – forebyggende mot blodpropp ved operasjoner**

**Legemiddelverkets sammenfatning:**

Xarelto (rivaroksaban) er et nytt legemiddel som virker forebyggende mot blodpropp-komplikasjoner (venøs trombose med lungeemboli = VTE) i forbindelse med innsetting av totalproteser i hofte- eller kneleddet. Ved slike operasjoner er lavmolekylært heparin (enoksaparin eller dalteparin) standard behandling for å forebygge denne komplikasjonen, men begge disse stoffene må tilføres under huden (subkutant, sc.) og behandlingen startes opp 2-12 timer før inngrepet.

Det har vært ønskelig med midler som kan tas via munnen (peroralt, po.). Tidligere er dabigatran eteksilat-kapsler godkjent (Pradaxa) og nå rivaroksaban-tabletter (Xarelto). Første dose av begge preparatene skal tas etter operasjonen. Foreløpig er det ikke utført sammenlignende studier mellom dabigatran eteksilat og rivaroksaban.

Rivaroksaban har en selektiv, direkte hemmende effekt på koagulasjonsfaktor Xa som står helt sentralt i blodlevringen (koagulasjonen). Til sammenligning virker vanlig og lavmolekylært heparin indirekte hemmende både på faktor Xa og andre trinn i koagulasjonen, mens dabigatran eteksilat er en direkte hemmer av både fritt og fibrinbundet trombin samt trombinindusert plateaggregasjon.

Tre kliniske studier, to ved innsetting av total hofteleddsprotese og én ved total kneleddsprotese, har sammenlignet rivaroksaban 10 mg tablett daglig med enoksaparin injeksjon 40 mg sc. daglig. Studiene inkluderte til sammen 9581 pasienter, hvorav 6588 oppfylte kravene til effektanalyse. Totalt antall VTE ble registrert med venografi ved studieslutt og alvorlige VTE løpende.

Rivaroksaban viste statistisk signifikant bedre effekt enn enoksaparin som forebyggende behandling mot dyp venetrombose med lungeemboli i alle tre studiene. Ved hofteproteser var den absolutte risikoen for VTE med rivaroksaban-behandling 1,1 % vs 3,7 % med enoksaparin, respektive 9,6 % vs 18,9 % ved kneleddsproteser.

Det var flere dødsfall grunnet lungeemboli og/eller hjerteinfarkt med enoksaparin (14) enn med rivaroksaban (6). Derimot var blødninger/blodansamlinger (hematom) under behandlingen hyppigere med rivaroksaban (3,3 %) enn med enoksaparin (1 %).

Behandlingsvarigheten med rivaroksaban for å forebygge blodpropp etter slike operasjoner er tilsvarende som for lavmolekylært heparin (vanligvis 10 dager, men opptil 35 dager ved total hofteleddsprotese).

Ved bruk av rivaroksaban er det svært viktig å ta hensyn til annen, samtidig pågående behandling. Mange medisiner kan endre virkningen av rivaroksaban i vesentlig grad – enten i positiv eller negativ retning (se avsnittet ”Sikkerhet og bivirkninger”). Xarelto skal ikke kombineres med lavmolekylært heparin. Det må også tas hensyn til eventuell nedsatt lever- eller nyrefunksjon fordi rivaroksaban utskilles via begge disse organene. Overvåking med blodlevringstester er ikke nødvendig under behandlingen.

Tablettbehandling, uten nødvendig dosetitrering og effektovervåking, er et fremskritt i forebyggende behandling mot trombose og emboli ved nevnte ortopedisk kirurgi. Det er vist at rivaroksaban er mer effektivt enn enoksaparin, men kanskje på bekostning av en noe høyere blødningstendens.

Det foreligger ingen studier ved kirurgi etter lårhalsbrudd, og preparatet er derfor ikke godkjent ved slike tilstander.

Som ved alle nye preparater, vil bivirkningsovervåkingen etter markedsføring være viktig.

**Godkjent indikasjon (1):**

Forebyggelse av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne pasienter som får innsatt hoftededds- eller kneleddsprotese.

**Dosering:**

Anbefalt dose er én tablett à 10 mg én gang daglig. Første dose skal gis 6 til 10 timer etter det kirurgiske inngrepet, forutsatt at hemostase er etablert. Behandlingens varighet bestemmes av pasientens individuelle risiko for venøs tromboemboli, men for større hoftededdskirurgi bør den vare i 5 uker og for større kneleddskirurgi i 2 uker. For videre detaljer: se preparatomtalen (1).

**Klinisk effekt (2):**

Dosebestemmende (fase II) studier: Fire studier (5-60 mg rivaroksaban/die *po.* vs enoksaparin 40-60 mg/die *sc.*), med asymptomatisk dyp venetrombose (DVT) som primært endepunkt, ble gjennomført. Ingen klar dose/responsavhengighet av rivaroksaban ble vist. Effekten av 10 mg/die rivaroksaban var enten lik eller bedre enn standard doser (40 mg) enoksaparin.

I klinisk fase III sammenlignet man derfor disse dosene i tre dobbelblinde, randomiserte studier med forskjellig behandlingsvarighet (se tabell). Primære endepunkter var forekomst av VTE (venøs tromboemboli) som komplikasjon av proksimal og distal DVT samt død uansett grunn. To studier (Record 1+2) var hos pasienter med innsetting av total hoftededdsprotese og én studie (Record 3) hos pasienter som fikk innsatt total kneleddsprotese. Første dose rivaroksaban ble administrert 6-8 timer postoperativt mens første dose enoksaparin ble administrert preoperativt. For å sikre dobbelblind gjennomføring fikk alle pasientene i tillegg placebo på samme tidspunkt som det konkurrerende preparatet ble gitt. Record 2 ble ansett som en støttende studie ettersom behandlingsvarigheten i de to armene var forskjellig (se tabell). Den ble dessuten analysert på forskjellig måte (som "superiority" studie).

*Resultater:*

	Record 1 (hofteprotese)		Record 2 (hofteprotese)		Record 3 (kneprotese)	
Studiepopulasjon	4541 inkludert. 3153 evaluert <sup>1</sup> I snitt 63 år. 45,5 % menn		2509 inkludert. 1733 evaluert <sup>1</sup> I snitt 61,5 år. 46 % menn		2531 inkludert. 1702 evaluert <sup>1</sup> I snitt 67,5 år. 32 % menn	
Behandling	Rivaroksaban	Enoksaparin	Rivaroksaban	Enoksaparin	Rivaroksaban	Enoksaparin
Dose	10 mg/die <i>po.</i>	40 mg/die <i>sc.</i>	10 mg/die <i>po.</i>	40 mg/die <i>sc.</i>	10 mg/die <i>po.</i>	40 mg/die <i>sc.</i>
Varighet (dager)	35 +/- 4	36 +/- 4	35 +/- 4	13 +/- 2	12 +/- 2	13 +/- 2
Total VTE	18 (1,1 %)	58 (3,7 %) <sup>2</sup>	17 (2,0 %)	81 (9,3 %) <sup>2</sup>	79 (9,6 %)	166 (18,9 %) <sup>2</sup>
Alvorlige VTE	4 (0,2 %)	33 (2,0 %) <sup>2</sup>	6 (0,6 %)	49 (5,1 %) <sup>2</sup>	9 (1,0 %)	24 (2,6 %) <sup>3</sup>
Symptomatisk VTE	6 (0,4 %)	11 (0,7 %) <sup>4</sup>	3 (0,4 %)	15 (1,7 %) <sup>4</sup>	8 (1,0 %)	24 (2,7 %) <sup>4</sup>
Større blødninger	6 (0,3 %)	2 (0,1 %) <sup>4</sup>	1 (0,1 %)	1 (0,1 %) <sup>4</sup>	7 (0,6 %)	6 (0,5 %) <sup>4</sup>

<sup>1</sup>MITT (= "modified intention to treat"-analyse) i henhold til ICH-E9 Guideline (ref. 3) <sup>2</sup>p<0,001 <sup>3</sup>p= 0,01 <sup>4</sup>n.s. **NB:** VTE = dyp venetrombose (DVT) med lungeemboli (LE). Total VTE og alvorlige VTE ble diagnostisert vha venografi ved studieslutt, mens symptomatiske VTE ble registrert fortløpende

MITT-analysen undersøkte betydelig færre pasienter enn de inkluderte hovedsakelig fordi planlagt kirurgi ikke ble gjennomført eller fordi adekvate VTE undersøkelser ikke forelå (ref. 2, pp 29-30). Bare 19 pasienter i Record 1 ble ekskludert på grunn av andre årsaker.

Resultatene viser at rivaroksaban er mer effektivt enn enoksaparin med hensyn til forebyggelse av VTE når behandlingstiden er den samme både ved hofteprotese (35 dagers behandling / Record 1) og kneleddsprotese (12 dagers behandling / Record 3). Relativ VTE risikoreduksjon var henholdsvis ca 70 % og ca 50 % i de to studiene. Høyere absolutt insidens av VTE ved kneleddsprotese er i samsvar med klinisk erfaring og gjelder spesielt distale trombi. I Record 1

og 3 kom rivaroksaban også statistisk signifikant bedre ut på to sammensatte endepunkter bestående av a) DVT / ikke-fatal lungeemboli / VTE-relatert død og b) proksimal DVT / ikke-fatal lungeemboli / død av alle årsaker.

En eksplorativ analyse indikerte at kjønn, rase, vekt mellom 50-110 kg, anestesimetode, VTE risikofaktorer, kreatin clearance > 30 ml/min, dårlig allmenntilstand hadde liten effekt på resultatene i de tre studiene.

### **Sikkerhet og bivirkninger:**

De hyppigste prosedyrerelaterte bivirkninger i de kliniske studiene var gastrointestinale plager (nausea, oppkast, obstipasjon), feber, postoperativ anemi og smerter.

Registreringen av potensielt medikamentrelaterte bivirkninger startet preoperativt (etter første dose enoksaparin). Både peri- og postoperative blødninger ble registrert, inklusive to dager etter behandlingsslutt. Bivirkninger (blødninger) som ble registrert senere ble ikke vurdert som medikamentrelatert.

De vanligste bivirkninger var blødninger/hematom med etterfølgende anemi (3,3 % vs 1 % med enoksaparin). Der var 6 dødsfall blant rivaroksabanbehandlede pasienter vs 14 blant dem som fikk enoksaparin; av disse hadde 2 vs 6 lungeemboli og 0 vs 4 myokardinfarkt. Ingen pasienter hadde fatal blødning eller intrakraniell blødning i de tre studiene.

Rivaroksaban påvirker ikke viktige CYP-isoformer som -3A4. Derimot vil samtidig behandling med azol-antimykotika (f. eks. ketokonazol) eller HIV-proteasehemmere (f. eks. ritonavir) frarådes, fordi begge er kraftige hemmere av både CYP 3A og transportproteinet P-gp (altså både metabolsk og renal eliminasjonsvei). For videre detaljer henvises til preparatomtalen (1). Det må også utøves forsiktighet hos pasienter som samtidig behandles med NSAIDs (inkludert acetylsalisylsyre) og klopidogrel eller prasugrel, da disse legemidlene øker blødningsrisikoen.

Ved nedsatt nyrefunksjon (kreatin clearance < 30 ml/min) kan plasmanivået til rivaroksaban være sterkt forhøyet, med blødningsrisiko som følge. Ved clearance < 15 ml/min skal preparatet ikke brukes. Rivaroksaban er også kontraindisert ved leversykdom som er assosiert med blødningsrisiko, men kan brukes ved moderat nedsatt funksjon (Child-Pugh B) dersom det ikke foreligger koagulopati. Spesiell forsiktighet gjelder for pasienter som får spinal- eller epiduralanestesi, eller dersom det planlegges spinalpunksjon.

Det finnes intet spesifikt antidot mot effekten av rivaroksaban; ved terapielatert blødning skal neste dose utsettes, samtidig som symptomatisk behandling gis (protrombinkonsentrat eller rekombinant faktor VIIa). Rivaroksaban skal ikke kombineres med hepariner på grunn av additiv effekt på faktor Xa.

Effekt og sikkerhet er ikke undersøkt i kliniske studier hos pasienter som gjennomgår hoftefrakturkirurgi, og preparatet skal derfor ikke brukes ved slike operasjoner.

Data fra dyr indikerer at rivaroksaban utskilles i morsmelk, og at stoffet også passerer placenta og kan føre til misdannelser hos avkommet.

Hos noen pasienter behandlet med rivaroksaban ble det konstatert økning i serumlipase og -amylase, og ettersom signaler om pankreastoksisitet er funnet i prekliniske studier hos rotter, vil dette følges opp i firmaets risikohåndteringsplan. Likedan vil mulig risiko for mitokondrietoksisitet følges opp på grunn av rivaroksabans strukturell likhet med livezolid (antibiotikum som kan gi mitokondrietoksisitet).

### **Farmakodynamikk og farmakokinetikk:**

Rivaroksaban er en selektiv, direkte hemmer av faktor Xa, og blokkerer doseavhengig både indre og ytre reaksjonsvei i koagulasjonskaskaden. Når faktor Xa hemmes, blir enzymet protrombinase mindre aktivert. Det dannes derfor mindre trombin, og som følge av det mindre fibrin av

fibrinogen, og koagulasjonen bremses. Effekten måles ved hjelp av *protrombintiden* i sekunder, men overvåking av koagulasjonsparametrene er ikke nødvendig under behandlingen. Absolutt biotilgjengelighet for 10 mg-dosen er 80-90 % med  $C_{max}$  etter 2-4 timer. Fødeinntak har ingen innflytelse på  $C_{max}$  eller AUC. Hos eldre øker AUC med 40-50 %, men samtidig øker også AUC for Xa og protrombin.

Kinetikken er lineær for doser opptil 15 mg. Plasmaproteinbindingen (vesentlig til albumin) er 92-95 % *in vitro*, og er fullt reversibel. Distribusjonsvolumet ved stabil dosering ( $V_{ss}$ ) er meget stort (50 liter). Ca 1/3 av dosen utskilles som aktiv substans i urinen, delvis ved hjelp av transportproteinene P-gp (P-glyco-protein) og BCRP (brystkreftresistensprotein), mens ca 2/3 metaboliseres, vesentlig via CYP3A4 men også via CYP-uavhengige mekanismer. Den ene halvparten av metabolittene utskilles i urinen og den andre i feces. Terminal halveringstid for en 10 mg dose er 7-11 timer.

#### Legemiddelfakta

**ATC-kode:** B01A X06

**Virkestoff:** Rivaroksaban

**Legemiddelform og styrke:** Filmdrasjerte tabletter à 10 mg

**Legemiddelfirma:** Bayer HealthCare AG, D-51368 Leverkusen

**Pris:** 10 stk. kr. 584,30. 30 stk. kr. 1683,70. 100 stk. kr. 5530,60.

Se også pris ved søk på preparatnavn i [Legemiddelverkets søkebase for legemidler](#).

#### Pristabell:

**Sammenligning av pris (kroner) mellom vanlig brukte antitrombotiske midler.**

Virkestoff	Preparatnavn	Legemiddelform	Pakningsstørrelse*	Pris per pakning (kr)	Pris per dag	Pris for 12 dager	Pris for 35 dager
dalteparin	Fragmin	25000 IE i 0,2 ml ferdigfylt sprøyte	25	858,60	34,34	412	1202
enoksaparin	Klexane	40 mg i 0,4 ml ferdigfylt sprøyte	50	1794,40	35,89	431	1256
rivaroksaban	Xarelto	10 mg tablett	100	5530,60	55,31	664	1936
dabigatran eteksilat	Pradaxa	110 mg kapsel	60	1728,50	57,62	691	2017
fondaparinuks	Arixtra	2,5 mg i 0,5 ml ferdigfylt sprøyte	20	997,90	99,79	1197	3493

\* Pris for største pakning er oppført. For priser på andre pakningsstørrelser, se [Legemiddelverkets søkebase for legemidler](#). For refusjon, se [Refusjonssøk](#).

#### Dokumentasjonsgrunnlag:

Anmeldelsen er basert på dokumentasjon i sentral godkjenningprosedyre (CP) i EU.

#### Litteratur:

1. [Norsk preparatomtale for Xarelto](#)
2. European Public Assessment Report (EPAR) for Xarelto, [Scientific discussion](#), 2008
3. ICH Topic E 9 Statistical Principles for Clinical Trials, CPMP/ICH/363/96, 1998

#### Kontaktperson:

[Even.Sundal@legemiddelverket.no](mailto:Even.Sundal@legemiddelverket.no), spes. indremedisin  
Seniorrådgiver, Avd. for legemiddelinformasjon