

 5. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Elmardya, filmovertrukne tabletter 2,5 mg**

**0. D.SP.NR.**

33206

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Elmardya

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 2,5 mg rivaroxaban.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukket tablet indeholder 24,07 mg lactose (som monohydrat), se pkt. 4.4.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (tabletter)

Lysegul, rund, bikonveks, filmovertrukket tablet med en diameter på 5,1 ± 0,2 mm, en tykkelse på 2,8 ± 0,6 mm og mærket med ”2,5” på den ene side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Elmardya, i kombination med acetylsalicylsyre (ASA) eller med ASA og clopidogrel eller ticlopidin, er indiceret til forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos voksne patienter efter et akut koronarsyndrom (AKS) med forhøjede hjertemarkører (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Elmardya, i kombination med acetylsalicylsyre (ASA) er indiceret til forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos voksne patienter med koronararteriesygdom (CAD) eller symptomatisk perifer arteriesygdom (PAD) med høj risiko for iskæmiske hændelser.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Den anbefalede dosis er 2,5 mg to gange dagligt.

* + - *Akut koronarsyndrom (AKS)*

Patienter, der tager Elmardya 2,5 mg to gange dagligt, bør også tage en daglig dosis på 75-100 mg ASA eller en daglig dosis af 75-100 mg ASA i tillæg til enten en daglig dosis på 75 mg clopidogrel eller en daglig standarddosis af ticlopidin.

Behandlingen af den enkelte patient bør evalueres regelmæssigt, idet risikoen for iskæmiske hændelser holdes op mod risikoen for blødninger. Ved forlængelse af behandlingen ud over 12 måneder skal der foretages en vurdering af den enkelte patient, da erfaring med behandling op til 24 måneder er begrænset (se pkt. 5.1).

Behandling med Elmardya bør startes snarest muligt efter stabilisering af AKShændelsen (herunder revaskularisationsprocedurer), tidligst 24 timer efter indlæggelse på hospitalet og på det tidspunkt, hvor parenteral antikoagulationsbehandling normalt ville blive seponeret.

* + - *Koronararteriesygdom (CAD) /perifer arteriesygdom (PAD)*

Patienter, der tager Elmardya 2,5 mg to gange dagligt, bør også tage en daglig dosis af 75-100 mg ASA.

Hos patienter efter en vellykket revaskulariseringsprocedure i den nedre ekstremitet (kirurgisk eller endovaskulær, herunder hybridprocedurer) som følge af symptomatisk PAD, bør behandlingen ikke startes, før der er opnået hæmostase (se pkt. 5.1).

Behandlingsvarigheden skal bestemmes for hver enkelt patient baseret på regelmæssige evalueringer, og risikoen for trombotiske hændelser versus blødningsrisikoen skal overvejes.

* + - *ACS, CAD/PAD*

*Administration sammen med antitrombotisk behandling*

Hos patienter med en akut trombotisk hændelse eller et vaskulært indgreb og et behov for dobbelt antitrombotisk behandling, skal den fortsatte behandling med Elmardya 2,5 mg to gange dagligt evalueres, afhængigt af hændelsestypen eller indgrebet og det antitrombotiske program.

Elmardyas sikkerhed og virkning ved 2,5 mg to gange dagligt i kombination med dobbelt antitrombotisk behandling er kun blevet undersøgt hos patienter

* + - med nyligt ACS i kombination med ASA plus clopidogrel/ticlopidin (se pkt. 4.1), og efter
		- nylig revaskulariseringsprocedure af den nedre ekstremitet som følge af symptomatisk PAD i kombination med ASA og korttidsvarende brug af clopidogrel, hvis det er relevant (se pkt. 4.4 og 5.1)

*Glemt dosis*

Hvis en dosis springes over, skal patienten fortsætte med den regelmæssige dosis som anbefalet på det næste skemalagte tidspunkt. Der må ikke tages en dobbeltdosis som erstatning for en manglende dosis.

*Skift fra vitamin K-antagonister (VKA) til Elmardya*

Ved skift af patienter fra VKA til Elmardya kan der optræde en falsk stigning i International Normalised Ratio (INR)-værdien efter indtagelse af Elmardya. INR er ikke et pålideligt mål for Elmardyas antikoagulerende aktivitet og bør derfor ikke benyttes (se pkt. 4.5).

*Skift fra Elmardya til vitamin K-antagonister (VKA)*

Der er risiko for utilstrækkelig antikoagulation under skiftet fra Elmardya til VKA. Tilstrækkelig, kontinuerlig antikoagulation skal sikres under skift fra et antikoagulans til et andet. Det skal bemærkes, at Elmardya kan medføre forhøjet INR.

Hos patienter, der skifter fra Elmardya til VKA, skal VKA gives sideløbende, indtil INR ≥ 2,0. I de første to dage af skifteperioden skal standard-initialdosis af VKA benyttes, hvorefter VKA doseres ud fra INR-målinger. I den periode, hvor patienten tager både Elmardya og VKA, bør INR tidligst måles 24 timer efter den seneste dosis Elmardya, men før den næste dosis. 24 timer efter seponering af Elmardya er det atter muligt at foretage pålidelige INR-målinger (se pkt. 4.5 og 5.2).

*Skift fra parenterale antikoagulantia til Elmardya*

For patienter, der aktuelt tager et parenteralt antikoagulans, skal det parenterale antikoagulans seponeres og Elmardya startes op 0-2 timer før det tidspunkt, hvor den næste planlagte administration af det parenterale lægemiddel (f.eks. lavmolekylært heparin) skulle have fundet sted, eller på tidspunktet for seponering af et kontinuerligt administreret parenteralt lægemiddel (f.eks. intravenøs ufraktioneret heparin).

*Skift fra Elmardya til parenterale antikoagulantia*

Første dosis af det parenterale antikoagulans administreres på tidspunktet for næste planlagte administration af Elmardya.

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Der foreligger begrænsede kliniske data for patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min), og disse data indikerer, at plasmakoncentrationerne af rivaroxaban stiger signifikant hos denne patientgruppe. Elmardya skal derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter. Elmardya bør ikke anvendes til patienter med kreatininclearance < 15 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.2).

Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatinclearance 50-80 ml/min) eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min) (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Elmardya er kontraindiceret hos patienter med leversygdom, der er forbundet med koagulationsdefekt og en klinisk relevant blødningsrisiko, herunder cirrosepatienter med Child-Pugh B og C (se pkt. 4.3 og 5.2).

*Ældre population*

Ingen dosisjustering (se pkt. 4.4 og 5.2)

Stigende alder kan øge blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

*Legemsvægt*

Ingen dosisjustering (se pkt. 4.4 og 5.2)

*Køn*

Ingen dosisjustering (se pkt. 5.2)

*Pædiatrisk population*

Elmardyas sikkerhed og virkning hos børn fra 0 til 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data, og derfor bør Elmardya 2,5 mg tabletter ikke anvendes til børn eller unge under 18 år.

Administration

Elmardya er til oral anvendelse.

Tabletterne kan tages sammen med eller uden mad (se pkt. 4.5 og 5.2).

*Knusning af tabletter*

Hos patienter, der ikke er i stand til at sluge hele tabletter, kan Elmardya administreres oralt ved at knuse tabletten og blande den med vand eller æblemos umiddelbart før indtagelse.

Den knuste tablet kan også gives via en ventrikelsonde (se pkt. 5.2 og 6.6).

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1. Aktiv, klinisk signifikant blødning.

Læsion eller tilstand, hvis den betragtes som værende af betydelig risiko for svær blødning. Dette kan omfatte nuværende eller nylige ulcerationer i mave-tarm-kanalen, tilstedeværelse af maligne tumorer med høj blødningsrisiko, nylige cerebrale eller spinale skader, nyligt gennemgået hjerne-, spinal- eller øjenkirurgi, nylig intrakraniel blødning, kendte og mistænkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormiteter.

Samtidig behandling med andre antikoagulantia, f.eks. ufraktioneret heparin (UFH), lavmolekylære hepariner (enoxaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinux etc.), orale antikoagulantia (warfarin, dabigatranetexilat, apixaban etc.), bortset fra i de specifikke tilfælde, hvor der skiftes antikoagulationsbehandling (se pkt. 4.2), eller når UFH gives i doser, der er nødvendige for at holde et centralt vene- eller arteriekateter åbent (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling af AKS med antitrombotisk medicin hos patienter med forudgående apopleksi eller forbigående iskæmisk anfald (TIA) (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling af koronararteriesygdom (CAD) /perifer arteriesygdom (PAD) med ASA hos patienter med tidligere hæmoragisk eller lakunær apopleksi, eller enhver form for apopleksi inden for en måned (se pkt. 4.4).

Leversygdom, der er forbundet med koagulationsdefekt og en klinisk relevant blødningsrisiko, herunder cirrosepatienter med Child-Pugh B og C (se pkt. 5.2).

Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Hos patienter med akut koronarsyndrom (AKS) er virkningen af og sikkerheden af rivaroxaban ved 2,5 mg to gange dagligt undersøgt i kombination med de antitrombotiske stoffer ASA alene eller ASA plus clopidogrel/ticlopidin.

Hos patienter med en høj risiko for iskæmiske hændelser med koronararteriesygdom (CAD) /perifer arteriesygdom (PAD) er rivaroxabans virkning og sikkerhed ved 2,5 mg to gange dagligt blevet undersøgt i kombination med ASA.

Hos patienter efter nylig revaskulariseringsprocedure af den nedre ekstremitet som følge af symptomatisk PAD, er sikkerheden og virkningen af Elmardya 2,5 mg to gange dagligt blevet undersøgt i kombination med antitrombotisk ASA alene eller ASA plus korttidsvarende brug af clopidogrel. Hvis det er nødvendigt, bør dobbelt antitrombotisk behandling med clopidogrel være kortvarig. Langvarig dobbelt antitrombotisk behandling bør undgås (se pkt. 5.1).

Behandling i kombination med andre antitrombotika, f.eks. prasugrel eller ticagrelor, er ikke blevet undersøgt, og anbefales ikke.

Sædvanlig klinisk antikoagulationsovervågning anbefales i hele behandlingsperioden.

Blødningsrisiko

Som ved andre antikoagulantia bør patienter, som får Elmardya, overvåges nøje for tegn på blødning. I tilfælde med øget risiko for blødning bør Elmardya anvendes med forsigtighed. Behandlingen med Elmardya bør afbrydes, hvis der opstår svær blødning (se pkt. 4.9).

I kliniske studier sås slimhindeblødninger (f.eks. blødning fra næse, tandkød, mave-tarm-kanalen, genitalier og urinveje, herunder unormal blødning fra skeden eller øget menstruationsblødning) og anæmi hyppigere under langtidsbehandling med rivaroxaban i tillæg til enkelt eller dobbelt antitrombotisk behandling. Derfor kan det, hvis det skønnes nødvendigt, være af værdi ud over den kliniske overvågning at undersøge hæmoglobin/hæmatokrit for at konstatere okkult blødning og kvantificere den kliniske relevans af synlig blødning.

Flere patientgrupper har, som beskrevet nedenfor, øget risiko for blødning. Derfor skal brugen af Elmardya i kombination med dobbelt antitrombotisk behandling hos patienter med en kendt øget risiko for blødning opvejes mod fordelen med hensyn til forebyggelse af aterotrombotiske hændelser.

Desuden skal disse patienter omhyggeligt overvåges for tegn og symptomer på blødningskomplikationer og anæmi efter indledning af behandlingen (se pkt. 4.8). Ethvert fald i hæmoglobin eller blodtryk bør medføre søgning efter blødningskilde.

Selvom behandling med rivaroxaban ikke kræver rutinemæssig monitorering af eksponeringen, kan bestemmelse af rivaroxaban-niveauerne med en kalibreret kvantitativ test for anti-faktor Xa være anvendelig i specielle situationer, hvor kendskab til eksponeringen for rivaroxaban kan være en støtte for kliniske beslutninger, f.eks. ved overdosering og akut kirurgi (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) kan plasmakoncentrationerne af rivaroxaban være signifikant forhøjet (i gennemsnit 1,6 gange), hvilket kan medføre en øget blødningsrisiko. Elmardya skal bruges med forsigtighed til patienter med en kreatininclearance på 15-29 ml/min. Elmardya bør ikke anvendes til patienter med kreatininclearance < 15 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2).

Elmardya anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min), der samtidig får andre lægemidler, som øger plasmakoncentrationen af rivaroxaban (se pkt. 4.5)

Interaktion med andre lægemidler

Elmardya bør ikke anvendes til patienter, der får samtidig systemisk behandling med azolantimykotika (som f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol og posaconazol) eller hiv-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir). Disse aktive stoffer er stærke hæmmere af både CYP3A4 og P-gp, og kan derfor øge rivaroxabans plasmakoncentrationer til et klinisk relevant niveau (i gennemsnit 2,6 gange), hvilket kan resultere i en øget blødningsrisiko (se pkt. 4.5).

Der skal udvises forsigtighed, hvis patienten samtidig bliver behandlet med lægemidler, der påvirker hæmostasen, f.eks. non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), acetylsalicylsyre (ASA) og trombocytaggregationshæmmere eller selektive serotoninreuptake-hæmmere (SSRI-præparater) og serotonin-/noradrenalinreuptake-hæmmere (SNRI-præparater). Hos patienter, der har risiko for at få gastrointestinal ulceration, bør passende profylakse overvejes (se pkt. 4.5 og pkt. 5.1).

Patienter behandlet med Elmardya og ASA eller med Elmardya og antitrombotika bør kun få samtidig behandling med NSAID, hvis fordelen opvejer blødningsrisikoen.

Andre risikofaktorer for blødning

Som ved andre antitrombotika anbefales rivaroxaban ikke til patienter med øget blødningsrisiko, f.eks. i tilfælde af:

* medfødte eller erhvervede blødningsforstyrrelser
* ukontrolleret, svær arteriel hypertension
* anden gastrointestinal sygdom uden aktiv ulceration, der potentielt kan medføre blødningskomplikationer (f.eks. inflammatorisk tarmsygdom, øsofagitis, gastritis og gastroøsofageal refluks)
* vaskulær retinopati
* bronkiektase eller lungeblødning i anamnesen

Det bør anvendes med forsigtighed hos patienter med akut koronarsyndrom *(*AKS) og patienter med koronararteriesygdom (CAD) /perifer arteriesygdom (PAD):

* ≥ 75 år, hvis det administreres i kombination med ASA eller med ASA og clopidogrel eller ticlopidin. Benefit/risk-forholdet for behandlingen skal vurderes individuelt regelmæssigt.
* som har en lavere kropsvægt (< 60 kg), hvis det administreres i kombination med ASA alene eller med ASA og clopidogrel eller ticlopidin.
* CAD patienter med alvorlig symptomatisk hjertesvigt. Data fra studier indikerer, at disse patienter kan have mindre gavn af behandling med rivaroxaban (se pkt. 5.1).

Patienter med cancer

Patienter med malign sygdom kan samtidig have en større risiko for blødning og trombose. Den individuelle fordel ved antitrombotisk behandling skal opvejes mod blødningsrisikoen hos patienter med aktiv cancer, afhængigt af tumorens placering, antineoplastisk behandling og sygdomsstadiet. Tumorer, som befinder sig i mave-tarm-kanalen eller i urogenitalkanalen, er blevet forbundet med en større blødningsrisiko under rivaroxabanbehandlingen.

Hos patienter med maligne neoplasmer med en høj blødningsrisiko, er anvendelsen af rivaroxaban kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Patienter med kunstige hjerteklapper

Rivaroxaban bør ikke anvendes til tromboseprofylakse hos patienter, der for nyligt har gennemgået transkateterbaseret hjerteklapudskiftning (transcatheter aortic valve replacement, TAVR). Sikkerheden og virkningen af rivaroxaban er ikke undersøgt hos patienter med kunstige hjerteklapper. Der foreligger derfor ingen data, der kan dokumentere, at rivaroxaban giver tilstrækkelig antikoagulation for denne patientpopulation. Behandling med rivaroxaban frarådes for disse patienter.

Patienter med antifosfolipidsyndrom

Direkte virkende orale antikoagulantia (DOAK), herunder rivaroxaban, anbefales ikke til patienter med tidligere trombose, som er diagnosticerede med antifosfolipidsyndrom. Navnlig for patienter, der er tredobbelt positive (for lupus antikoagulans, anticardiolipin-antistoffer og anti-beta 2-glykoprotein I-antistoffer), kan behandling med DOAK være forbundet med øget forekomst af recidiverende trombotiske hændelser i forhold til behandling med vitamin K-antagonister.

Patienter med forudgående apopleksi og/eller TIA

*Patienter med akut koronarsyndrom (AKS)*

Elmardya 2,5 mg er kontraindiceret til behandling af AKS hos patienter med forudgående apopleksi eller TIA (se pkt. 4.3). Få AKS-patienter med forudgående apopleksi eller TIA er blevet undersøgt, men de begrænsede tilgængelige data for virkning indikerer, at disse patienter ikke drager fordel af behandlingen.

*Patienter med koronararteriesygdom (CAD) /perifer arteriesygdom (PAD)*

CAD/PAD-patienter med tidligere hæmoragisk eller lakunær apopleksi, eller iskæmisk, ikke-lakunær apopleksi inden for den sidste måned blev ikke undersøgt (se pkt. 4.3).

Patienter efter nylige revaskulariseringsprocedurer af den nedre ekstremitet, som følge af symptomatisk PAD med tidligere slagtilfælde eller TIA, blev ikke undersøgt. Behandling med Elmardya 2,5 mg bør undgås hos disse patienter, der får dobbelt antitrombotisk behandling.

Spinal/epiduralanæstesi eller -punktur

I forbindelse med neuraksial anæstesi (spinal/epiduralanæstesi) eller spinal/epidural­punktur har patienter, som får antitrombotika til forebyggelse af tromboemboliske komplikationer, risiko for at udvikle epiduralt eller spinalt hæmatom, hvilket kan føre til langvarig eller permanent paralyse.

Risikoen for disse hændelser kan stige ved postoperativ brug af permanent epiduralkateter eller samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen. Risikoen kan også stige ved traumatisk eller gentagen epidural- eller spinalpunktur. Patienten skal overvåges hyppigt for symptomer på neurologisk svækkelse (f.eks. følelsesløshed eller svaghed i benene og afførings- eller vandladningsforstyrrelser). Hvis der bemærkes neurologisk svækkelse, skal der øjeblikkeligt stilles en diagnose og iværksættes behandling. Før neuraksial intervention skal lægen afveje de mulige fordele med risikoen hos patienter, der får antikoagulantia, og hos patienter, der skal have antikoagulantia til tromboprofylakse. Der er ingen klinisk erfaring med anvendelse af 2,5 mg rivaroxaban og antitrombotika i disse situationer. Trombocytaggregationshæmmere bør seponeres, som foreslået i fremstillerens ordinationsinformation.

For at reducere den potentielle blødningsrisiko ved neuraksial (epidural/spinal) anæstesi eller spinalpunktur hos patienter i behandling med rivaroxaban bør rivaroxabans farmakokinetiske profil tages i betragtning. Det er bedst at indsætte eller fjerne et epiduralkateter eller udføre lumbalpunktur, når den antikoagulerende virkning af rivaroxaban vurderes til at være lav (se pkt. 5.2). Det vides imidlertid ikke, præcist hvornår en tilstrækkelig lav antikoagulerende virkning nås hos den enkelte patient.

Doseringsanbefaling før og efter invasive indgreb og kirurgi

Såfremt der er behov for invasive indgreb eller kirurgi, skal Elmardya 2,5 mg så vidt muligt seponeres mindst 12 timer før indgrebet baseret på den behandlende læges kliniske vurdering. Hvis en patient skal gennemgå elektiv kirurgi og der ikke ønskes en antitrombotisk virkning, bør trombocytaggregationshæmmere seponeres efter retningslinjerne fra fremstillerens ordinationsinformation.

Såfremt indgrebet ikke kan udskydes, må den øgede blødningsrisiko afvejes mod behovet for hurtig intervention.

Efter invasive indgreb eller kirurgi skal Elmardya startes op igen hurtigst muligt, forudsat patientens kliniske tilstand tillader det, og der efter den behandlende læges vurdering er sikret tilstrækkelig hæmostase (se pkt. 5.2).

Ældre population

Stigende alder kan øge blødningsrisikoen (se pkt. 5.1 og 5.2).

Dermatologiske reaktioner

Alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse og DRESS syndrom (se pkt. 4.8), er under bivirkningsovervågning efter markedsføring blevet rapporteret i forbindelse med anvendelsen af rivaroxaban. Patienter ser ud til at have den højeste risiko for disse bivirkninger i begyndelsen af behandlingen: i de fleste tilfælde indtrådte bivirkningen inden for de første uger af behandlingen. Rivaroxaban bør seponeres ved første forekomst af et alvorligt hududslæt (f.eks. spredning, svært udslæt og/eller blisterdannelse) eller andre tegn på overfølsomhed i forbindelse med slimhindelæsioner.

Oplysninger om hjælpestofferne

Elmardya indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

CYP3A4- og P-gp-hæmmere

Samtidig indtagelse af rivaroxaban og ketoconazol (400 mg én gang dagligt) eller ritonavir (600 mg to gange dagligt) førte til en stigning på 2,6 gange/2,5 gange i det gennemsnitlige AUC for rivaroxaban og en stigning på 1,7 gange/1,6 gange i den gennemsnitlige Cmax for rivaroxaban med en signifikant stigning i de farmakodynamiske effekter, der kan medføre øget risiko for blødning. Elmardya bør derfor ikke anvendes til patienter, der får samtidig systemisk behandling med azolantimykotika som f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol og posaconazol eller hiv-proteasehæmmere. Disse aktive stoffer er stærke hæmmere af både CYP3A4 og P-gp (se pkt. 4.4).

Aktive stoffer, der er stærke hæmmere af kun én af rivaroxabans udskillelsesveje, enten CYP3A4 eller P-gp, forventes kun at øge plasmakoncentrationen af rivaroxaban i mindre udstrækning. F.eks. øgede clarithromycin (500 mg to gange dagligt), der betragtes som en stærk hæmmer af CYP3A4 og en moderat hæmmer af P-gp, middel-AUC for rivaroxaban med en faktor 1,5 og Cmax med en faktor 1,4. Interaktionen med clarithromycin er sandsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste patienter, men kan potentielt være signifikant hos højrisikopatienter (for patienter med nedsat nyrefunktion: Se pkt. 4.4).

Erythromycin (500 mg tre gange dagligt), der hæmmer CYP3A4 og P-gp i moderat grad, medførte en stigning på 1,3 gange i det gennemsnitlige AUC og Cmax for rivaroxaban. Interaktionen med erythromycin er sandsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste patienter, men kan potentielt være signifikant hos højrisikopatienter.

Hos personer med let nedsat nyrefunktion medførte erythromycin (500 mg tre gange dagligt) en 1,8 gange forhøjelse i gennemsnitlig rivaroxaban-AUC og en 1,6 gange forhøjelse i Cmax sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Hos personer med moderat nedsat nyrefunktion medførte erythromycin en 2,0 gange forhøjelse i gennemsnitlig rivaroxaban-AUC og en 1,6 gange forhøjelse i Cmax, sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Virkningen af erythromycin og virkningen af nedsat nyrefunktion er additive (se pkt. 4.4).

Fluconazol (400 mg én gang dagligt), der anses for at være en moderat CYP3A4-hæmmer, medførte en stigning i gennemsnitlig rivaroxaban-AUC med en faktor 1,4 og en stigning i gennemsnitlig Cmax med en faktor 1,3. Interaktionen med fluconazol er sandsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste patienter, men kan potentielt være signifikant hos højrisikopatienter (for patienter med nedsat nyrefunktion, se pkt. 4.4).

Da der kun er begrænsede kliniske data vedrørende dronedaron, bør det ikke gives sammen med rivaroxaban.

Antikoagulantia

Efter kombineret indtagelse af enoxaparin (enkeltdosis på 40 mg) og rivaroxaban (enkeltdosis på 10 mg) blev der observeret en additiv indvirkning på anti-faktor Xa-aktiviteten uden yderligere indvirkning på koagulationsparametrene (PT, aPTT). Enoxaparin påvirkede ikke rivaroxabans farmakokinetik.

På grund af den øgede blødningsrisiko skal der udvises forsigtighed hos patienter, der får samtidig behandling med andre antikoagulantia (se pkt. 4.3 og 4.4).

NSAID'er/trombocytaggregationshæmmere

Der blev ikke observeret en klinisk relevant forlængelse af blødningstiden efter samtidig indtagelse af rivaroxaban (15 mg) og 500 mg naproxen. Hos nogle patienter kan der dog opstå en mere udtalt farmakodynamisk respons.

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig indtagelse af rivaroxaban og 500 mg acetylsalicylsyre.

Der sås ingen farmakokinetisk interaktion mellem rivaroxaban (15 mg) og clopidogrel (initialdosis på 300 mg efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 75 mg), men hos en undergruppe af patienter blev der observeret en relevant forlængelse af blødningstiden, der ikke var korreleret med trombocytaggregation, P-selektin eller GPIIb-/IIIa-receptorniveauerne.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der får samtidig behandling med NSAID'er (herunder acetylsalicylsyre) og trombocytaggregationshæmmere, da disse lægemidler typisk øger blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

SSRI-/SNRI-præparater

Som ved andre antikoagulantia kan der være risiko for, at patienter har øget blødningsrisiko ved samtidig brug af SSRI- og SNRI-præparater på grund af den rapporterede virkning på trombocytter for disse lægemidler. I rivaroxabans kliniske udviklingsprogram blev der observeret numerisk flere major eller non-major klinisk relevante blødninger i alle behandlingsgrupper, når disse præparater blev givet samtidigt.

Warfarin

Skift af patienter fra vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0-3,0) til rivaroxaban (20 mg) eller fra rivaroxaban (20 mg) til warfarin (INR 2,0-3,0) øgede protrombintiden/INR (Neoplastin) mere end additivt (der kan forekomme individuelle INR-værdier på op til 12), hvorimod virkningerne på aPTT, hæmning af faktor Xa-aktiviteten og endogent trombinpotentiale var additive.

Såfremt den farmakodynamiske virkning af rivaroxaban ønskes undersøgt i skifteperioden, kan anti-faktor Xa-aktiviteten, PiCT og Heptest benyttes, idet disse test ikke påvirkes af warfarin. På dag 4 efter sidste dosis warfarin afspejler samtlige test (herunder PT, aPTT, hæmning af faktor Xa-aktivitet og ETP) kun effekten af rivaroxaban.

Såfremt den farmakodynamiske virkning af warfarin ønskes undersøgt i skifteperioden, kan INR- måling benyttes ved rivaroxabans Cdal (24 timer efter seneste indtagelse af rivaroxaban), idet denne test på dette tidspunkt påvirkes minimalt af rivaroxaban.

Der er ikke iagttaget nogen farmakokinetisk interaktion mellem warfarin og rivaroxaban.

CYP3A4-induktorer

Samtidig indtagelse af rivaroxaban og den stærke CYP3A4-induktor rifampicin medførte et fald på ca. 50 % i det gennemsnitlige AUC for rivaroxaban og parallelle reduktioner i dets farmakodynamiske effekter. Samtidig brug af rivaroxaban og andre stærke CYP3A4-induktorer (f.eks. phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*)) kan også medføre et fald i plasmakoncentrationerne af rivaroxaban. Samtidig indtagelse af stærke CYP3A4-induktorer bør derfor undgås, medmindre patienten observeres nøje for tegn og symptomer på trombose.

Anden samtidig behandling

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner, når rivaroxaban blev givet samtidigt med midazolam (substrat for CYP3A4), digoxin (substrat for P-gp), atorvastatin (substrat for CYP3A4 og P-gp) eller omeprazol (protonpumpehæmmer). Rivaroxaban hverken hæmmer eller inducerer væsentlige CYP-isoformer såsom CYP3A4.

Ingen klinisk relevant interaktion sammen med mad blev observeret (se pkt. 4.2).

Laboratorieparametre

Koagulationsparametrene (f.eks. PT, aPTT, Heptest) påvirkes som forventet af rivaroxabans virkningsmekanisme (se pkt. 5.1).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Rivaroxabans sikkerhed og virkning hos gravide kvinder er ikke klarlagt. Dyrestudier har vist reproduktiv toksicitet (se pkt. 5.3). Elmardya er kontraindiceret under graviditet på grund af den potentielle reproduktionstoksicitet, risikoen for blødning og evidens for, at rivaroxaban passerer placenta (se pkt. 4.3).

Fertile kvinder bør undgå at blive gravide under behandling med rivaroxaban.

Amning

Rivaroxabans sikkerhed og virkning hos ammende kvinder er ikke klarlagt. Data fra dyrestudier indikerer, at rivaroxaban udskilles i mælk. Elmardya er derfor kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3). Det må besluttes enten at afbryde amningen eller at afbryde/undgå behandlingen.

Fertilitet

Der er ikke foretaget specifikke studier hos mennesker for at evaluere virkningen på fertiliteten. I et fertilitetsstudie hos han- og hunrotter sås ingen virkninger (se pkt. 5.3).

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning

Elmardya påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der er set bivirkninger som besvimelse (hyppighed: ikke almindelig) og svimmelhed (hyppighed: almindelig) (se pkt. 4.8).

Patienter, der oplever disse bivirkninger, bør ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af rivaroxaban er blevet undersøgt i 13 pivotale fase III-studier (se tabel 1).

Samlet blev 69 608 voksne patienter i 19 fase III-studier, og 488 pædiatriske patienter i to fase II-studier og to fase III-studier eksponeret for rivaroxaban.

**Tabel 1: Antal undersøgte patienter, total daglig dosis og maksimal behandlingsvarighed i fase III-studier hos voksne og pædiatriske patienter**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Indikation** | **Antal patienter\*** | **Total daglig dosis** | **Maksimal varighed af behandlingen** |
| Forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter, der gennemgår planlagt hofteleds- eller knæledsalloplastik | 6 097 | 10 mg | 39 dage |
| Forebyggelse af VTE hos medicinsk syge patienter | 3 997 | 10 mg | 39 dage |
| Behandling af dyb venetrombose (DVT), lungeemboli (LE) og forebyggelse af recidiv | 6 790 | Dag 1-21: 30 mg Fra og med dag 22: 20 mgEfter mindst 6 måneder: 10 mg eller 20 mg | 21 måneder |
| Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos spædbørn født til terminen og børn i alderen under 18 år, efter standard antikoagulerende behandling blev påbegyndt | 329 | Legemsvægtjusteret dosis til at opnå en eksponering, der svarer til eksponeringen hos voksne behandlet mod DVT med 20 mg rivaroxaban én gang dagligt | 12 måneder |
| Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren | 7 750 | 20 mg | 41 måneder |
| Forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos patienter efter akut koronarsyndrom *(*AKS) | 10 225 | Henholdsvis 5 mg eller 10 mg ved samtidig administration med enten acetylsalicylsyre eller acetylsalicylsyre plus clopidogrel eller ticlopidin | 31 måneder |
| Forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos patienter med koronararteriesygdom (CAD) /perifer arteriesygdom (PAD) | 18 244 | 5 mg administreret sammen med ASAeller 10 mg alene | 47 måneder |
| 3 256\*\* | 5 mg administreret sammen med ASA | 42 måneder |

* Patienter, der har fået mindst én dosis rivaroxaban

\*\* Fra VOYAGER PAD-studiet

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos patienter, der fik rivaroxaban, var blødning (tabel 2) (se også pkt. 4.4. ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger” nedenfor). De hyppigst rapporterede blødninger var epistaxis (4,5 %) og blødning fra mave-tarm-kanalen (3,8 %).

**Tabel 2: Forekomst af blødning\* og anæmi hos patienter eksponeret for rivaroxaban i alle gennemførte fase III-studier hos voksne og pædiatriske patienter**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Indikation** | **Blødning** | **Anæmi** |
| Forebyggelse af VTE hos voksne patienter, der gennemgår planlagt hofteleds- eller knæledsalloplastik | 6,8 % af patienterne | 5,9 % af patienterne |
| Forebyggelse af VTE hos medicinsk syge patienter | 12,6 % af patienterne | 2,1 % af patienterne |
| Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos spædbørn født til terminen og børn i alderen under 18 år, efter standard antikoagulerende behandling blev påbegyndt | 39,5 % af patienterne | 4,6 % af patienterne |
| Behandling af dyb venetrombose (DVT), LE og forebyggelse af recidiv | 23 % af patienterne | 1,6 % af patienterne |
| Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren | 28 per 100 patientår | 2,5 per 100 patientår |
| Forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos patienter efter akut koronarsyndrom *(*AKS) | 22 per 100 patientår | 1,4 per 100 patientår |
| Forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos patienter med koronararteriesygdom (CAD)/perifer arteriesygdom (PAD) | 6,7 per 100 patientår | 0,15 per 100 patientår\*\* |
| 8,38 per 100 patientår # | 0,74 per 100 patientår \*\*\* # |

\* For alle rivaroxabanstudierne blev alle blødningshændelser indsamlet, rapporteret og bedømt.

\*\* I COMPASS-studiet er der en lav forekomst af anæmi, da der blev benyttet en selektiv metode for indsamlingen af uønskede hændelser

\*\*\* En selektiv indfaldsvinkel til indsamling af bivirkninger blev anvendt

# Fra VOYAGER PAD-studiet

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Hyppighederne af de bivirkninger, der er indberettet for rivaroxaban hos voksne og pædiatriske patienter, fremgår af tabel 3 nedenfor opdelt efter systemorganklasse (i MedDRA) og hyppighed.

Hyppighed defineres som:

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100)

Sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000)

Meget sjælden (< 1/10 000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data)

**Tabel 3: Alle indberettede bivirkninger hos voksne patienter i kliniske fase III-studier eller efter markedsføring\* og i 2 fase II-studier og 2 fase III-studier hos pædiatriske patienter**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Almindelig** | **Ikke almindelig** | **Sjælden** | **Meget sjælden** | **Ikke kendt** |
| **Blod og lymfesystem** |
| Anæmi (herunder respektive laboratorie-parametre) | Trombocytose (inkl. forhøjet trombocyttal)A, trombocytopeni |  |  |  |
| **Immunsystemet** |
|  | Allergisk reaktion, allergisk dermatitis, angioødem og allergisk ødem |  | Anafylaktiske reaktioner, herunder anafylaktisk shock |  |
| **Nervesystemet** |
| Svimmelhed, hovedpine | Cerebral og intrakraniel blødning,synkope |  |  |  |
| **Øjne** |
| Blødning i øjet (herunder konjunktiva) |  |  |  |  |
| **Hjerte** |
|  | Takykardi |  |  |  |
| **Vaskulære sygdomme** |
| Hypotension, hæmatom |  |  |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum** |
| Epistaxis, hæmoptyse |  |  | Eosinofil pneumoni |  |
| **Mave-tarm-kanalen** |
| Gingival blødning, blødning fra mave- tarm-kanalen (herunder rektal blødning), gastrointestinale og abdominale smerter, dyspepsi, nausea, obstipationA,diarré, opkastningA | Mundtørhed |  |  |  |
| **Lever og galdeveje** |
| Forhøjede aminotransferaser | Nedsat leverfunktion, forhøjet bilirubin, forhøjet basisk serumfosfataseA, forhøjet GGTA | Gulsot, stigning i konjungeret bilirubin (med eller uden samtidig stigning i ALAT), koletase, hepatitis (inklusive hepatocellulær skade) |  |  |
| **Hud og subkutane væv** |
| Pruritus (herunder ikke almindelige tilfælde af generaliseret pruritus), udslæt, ekkymose, kutan og subkutan blødning | Urticaria |  | Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, DRESS syndrom |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |
| Ekstremitets- smerterA | Hæmartrose | Muskelblødning |  | Kompartment-syndrom sekundært til blødning |
| **Nyrer og urinveje** |
| Blødning i urogenitalkanalen (herunder hæmaturi og menoragiB), nedsat nyrefunktion (herunder forhøjet blod-kreatinin og blod-urinstof) |  |  |  | Nyresvigt/akut nyresvigt sekundært til blødning, der er tilstrækkelig til at medføre hypoperfusion, antikoagulantia- relateret nefropati |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |
| FeberA, perifert ødem, nedsat generel styrke og energi (herunder træthed og asteni) | Utilpashed | Lokaliseret ødemA |  |  |
| **Undersøgelser** |
|  | Forhøjet LDHA, forhøjet lipaseA, forhøjet amylaseA |  |  |  |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** |
| Blødning efter procedurer (herunder postoperativ anæmi og blødning fra sår), kontusion,sårsekretionA |  | Vaskulær pseudoaneurismeC |  |  |

1. Iagttaget ved forebyggelse af VTE hos voksne patienter, som gennemgår elektiv hofte- eller knæledsalloplastik
2. Iagttaget ved behandling af DVT, LE og forebyggelse af recidiv som meget almindelig hos kvinder < 55 år.
3. Iagttaget som ikke almindelig ved forebyggelse af aterotrombotiske hændelser efter akut koronarsyndrom (efter perkutan koronarintervention)
4. En præspecificeret selektiv indfaldsvinkel til indsamling af uønskede hændelser blev anvendt i udvalgte fase III-studier. Forekomsten af bivirkninger steg ikke, og der blev ikke identificeret nogen ny bivirkning efter analyse af disse studier.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

På grund af rivaroxabans farmakologiske virkningsmekanisme kan brugen af rivaroxaban være forbundet med en øget risiko for okkult eller synlig blødning fra alle væv eller organer, hvilket kan medføre posthæmoragisk anæmi. Symptomerne og sværhedsgraden (herunder mulig dødelig udgang) varierer i forhold til blødningens placering og graden eller omfanget af blødningen og/eller anæmien (se pkt. 4.9). I de kliniske studier sås slimhindeblødninger (f.eks. blødning fra næse, tandkød, mave-tarm-kanalen, genitalier og urinveje, herunder unormal blødning fra skeden eller øget menstruationsblødning) og anæmi hyppigere under langtidsbehandling med rivaroxaban i sammenligning med VKA-behandling. Ud over den kliniske overvågning kan det derfor være af værdi at undersøge hæmoglobin/hæmatokrit for at opdage okkult blødning, og kvantificere den kliniske relevans af synlig blødning, hvis det skønnes nødvendigt.

Risikoen for blødning kan være øget hos visse patientgrupper, f.eks. hos patienter med ukontrolleret, svær arteriel hypertension, og/eller som samtidig får anden behandling, der påvirker hæmostasen (se pkt. 4.4 ”Blødningsrisiko”). Menstruationsblødningen kan være kraftigere og/eller forlænget.

Blødningskomplikationer kan optræde som svaghed, bleghed, svimmelhed, hovedpine eller uforklarlig hævelse, dyspnø og uforklarligt shock. I nogle tilfælde er der som følge af anæmi set symptomer på kardial iskæmi som f.eks. brystsmerter eller angina pectoris.

Der er for rivaroxaban indberettet kendte komplikationer sekundære til svær blødning som f.eks. kompartmentsyndrom og nyresvigt som følge af hypoperfusion eller antikoagulantia-relateret nefropati. Der skal derfor tages højde for risikoen for blødning, når tilstanden hos en patient, der får antikoagulans, evalueres.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Der er indberettet sjældne tilfælde af overdosering på op til 1 960 mg. I tilfælde af overdosering, skal patienten observeres tæt for blødningskomplikationer eller andre bivirkninger (se pkt. ”Behandling af blødning”). Den begrænsede absorption forventes at medføre en *ceiling*-effekt uden yderligere stigning i den gennemsnitlige plasmakoncentration ved supraterapeutiske doser på 50 mg rivaroxaban eller højere.

Der findes en specifik antidot (andexanet alfa), der antagoniserer rivaroxabans farmakodynamiske virkning (se produktresuméet for andexanet alfa).

Ved overdosering med rivaroxaban kan det overvejes at bruge aktivt kul til at reducere absorptionen.

Behandling af blødning

Såfremt der optræder blødningskomplikationer hos en patient, der får rivaroxaban, skal næste rivaroxaban-administration udsættes eller behandlingen seponeres efter lægens vurdering.

Rivaroxaban har en halveringstid på ca. 5-13 timer (se pkt. 5.2). Behandlingen tilpasses individuelt efter blødningens sværhedsgrad og sted. Hensigtsmæssig symptomatisk behandling kan benyttes efter behov som f.eks. mekanisk kompression (f.eks. for svær epistaxis), kirurgisk hæmostase med blodstandsende indgreb, væskesubstitution og hæmodynamisk understøttelse, blodprodukter (pakkede røde blodlegemer eller frisk frosset plasma afhængigt af den tilknyttede anæmi eller koagulopati) eller blodplader.

Såfremt blødningen ikke kan standses med ovennævnte tiltag, bør administration af enten en specifik faktor Xa-inhibitor antidot (andexanet alfa), som antagoniserer den farmakodynamiske virkning af rivaroxaban eller et specifikt prokoagulant middel, som f.eks. protrombinkomplekskoncentrat (PCC), aktiveret protrombinkomplekskoncentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa), overvejes. Der er imidlertid på nuværende tidspunkt yderst begrænsede erfaringer med brug af disse lægemidler hos personer, der får rivaroxaban. Anbefalingen er desuden baseret på begrænsede, ikke-kliniske data. Det bør overvejes at redosere og titrere rekombinant faktor VIIa afhængigt af bedringen i blødningen. Afhængigt af lokal tilgængelighed bør det overvejes at konsultere en koagulationsekspert i tilfælde af større blødninger (se pkt. 5.1).

Protaminsulfat og vitamin K forventes ikke at påvirke rivaroxabans antikoagulerende aktivitet.

Der er begrænset erfaring med tranexamsyre og ingen erfaringer med aminocapronsyre og aprotinin hos personer, der får rivaroxaban. Der er hverken videnskabeligt rationale for fordele ved eller erfaring med anvendelse af det systemiske hæmostatikum desmopressin hos personer, der får rivaroxaban. På grund af rivaroxabans høje plasmaproteinbinding forventes det ikke, at lægemidlet er dialyserbart.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antitrombosemidler, direkte faktor Xa-hæmmere, ATC- kode: B01AF01

Virkningsmekanisme

Rivaroxaban er en yderst selektiv, direkte faktor Xa-hæmmer med oral biotilgængelighed. Hæmning af faktor Xa afbryder blodkoagulationskaskadens intrinsiske og ekstrinsiske bane, og hæmmer både dannelsen af trombin og tromber. Rivaroxaban hæmmer ikke trombin (aktiveret faktor II), og der er ikke vist nogen effekt på blodpladerne.

Farmakodynamisk virkning

Der er set dosisafhængig hæmning af faktor Xa-aktivitet hos mennesker. Protrombintiden (PT) påvirkes af rivaroxaban i forhold til dosis og i tæt sammenhæng med plasmakoncentrationerne (r- værdi lig med 0,98), hvis der anvendes Neoplastin til analysen. Andre reagenser ville give andre resultater. PT skal måles i sekunder, da INR kun kalibreres og valideres for coumariner og ikke kan anvendes i forbindelse med andre antikoagulantia.

I et klinisk farmakologisk studie af ophævelse af rivaroxabans farmakodynamiske egenskaber hos raske voksne forsøgspersoner (n = 22) undersøgte man virkningerne af enkeltdoser (50 IE/kg) af to forskellige typer PCC, en 3-faktor PCC (faktor II, IX og X) og en 4-faktor PCC (faktor II, VII, IX og X). 3-faktor PCC'en reducerede middelværdierne af neoplastin-PT med ca. 1,0 sekund inden for 30 minutter sammenlignet med reduktioner på ca. 3,5 sekunder observeret med 4-faktor PCC'en. Til gengæld havde 3-faktor PCC'en en større og hurtigere samlet effekt på ophævelse af ændringer i endogen trombingenerering end 4-faktor PCC'en (se pkt. 4.9).

Den aktiverede partielle tromboplastintid (aPTT) og Heptest forlænges også i forhold til dosis, men de anbefales ikke til vurdering af rivaroxabans farmakodynamiske virkning. Det er ikke nødvendigt at overvåge koagulationsparametrene under behandling med rivaroxaban som klinisk rutine. Hvis det imidlertid er klinisk indiceret, kan rivaroxaban-niveauerne måles ved kalibrerede kvantitative anti- faktor Xa-test (se pkt. 5.2).

Klinisk virkning og sikkerhed

*Akut koronarsyndrom (AKS)*

Det kliniske rivaroxaban-program var udformet med henblik på at påvise virkningen af rivaroxaban til forebyggelse af kardiovaskulær (CV) død, myokardieinfarkt (MI) eller apopleksi hos personer med nyligt AKS (ST-elevations-myokardieinfarkt [STEMI], non-ST-elevations-myokardieinfarkt [NSTEMI] eller ustabil angina [UA]). I det pivotale dobbeltblindede ATLAS ACS 2 TIMI 51-studie blev 15 526 patienter randomiseret i forholdet 1:1:1 til en af tre behandlingsgrupper: rivaroxaban 2,5 mg oralt to gange dagligt, 5 mg oralt to gange dagligt eller til placebo to gange dagligt givet samtidig med ASA alene eller med ASA og en thienopyridin (clopidogrel eller ticlopidin). Patienter med AKS under 55 år skulle enten have diabetes mellitus eller tidligere have haft et myokardieinfarkt. Mediantiden i behandling var 13 måneder, og den samlede behandlingsvarighed var op til næsten 3 år. 93,2 % af patienterne fik ASA samtidigt plus thienopyridin-behandling, og 6.8 % fik ASA alene.

Blandt patienterne, som fik dobbelt antitrombotisk behandling, fik 98,8 % clopidogrel, 0,9 % fik ticlopidin og 0,3 % fik prasugrel. Patienterne fik den første dosis rivaroxaban mindst 24 timer og op til 7 dage (gennemsnitligt 4,7 dage) efter indlæggelse på hospitalet, men snarest muligt efter stabilisering af AKS-hændelsen, herunder revaskularisations­procedurer og når parenteral antikoagulationsbehandling normalt ville blive seponeret.

Både behandlingsprogrammerne med 2,5 mg rivaroxaban to gange dagligt og 5 mg to gange dagligt var effektive til at reducere forekomsten af CV-hændelser yderligere på baggrund af standard- antitrombocytbehandling. Behandlingsprogrammet med 2,5 mg to gange dagligt reducerede mortalitet, og der er evidens for, at den lavere dosis medførte en lavere blødningsrisiko. Derfor anbefales administration af rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt sammen med acetylsalicylsyre (ASA) alene eller sammen med ASA plus clopidogrel eller ticlopidin til forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos voksne patienter efter et AKS med forhøjede hjerte-biomarkører.

I forhold til placebo reducerede rivaroxaban signifikant det primære sammensatte endepunkt af CV-død, MI eller apopleksi. Dette skyldtes primært en reduktion i kardiovaskulære dødsfald og myokardieinfarkter og optrådte hurtigt med en konstant behandlingseffekt over hele behandlingsperioden (se tabel 4 og figur 1). Det første sekundære endepunkt (dødsfald uanset årsag, MI eller apopleksi) blev også reduceret signifikant. En yderligere retrospektiv analyse viste en nominelt signifikant reduktion i hyppigheden af stenttrombose sammenlignet med placebo (se tabel 4). Hyppigheden af det primære sikkerhedsudfald (ikke-koronar bypass kirugi (CABG) TIMI større blødningshændelser) var højere for patienter i behandling med rivaroxaban end for patienter, der fik placebo (se tabel 6). Hyppighederne var imidlertid afbalancerede mellem rivaroxaban og placebo for komponenterne af dødelige blødningshændelser, hypotension, der krævede behandling med intravenøse inotrope stoffer og kirurgisk intervention for vedvarende blødning.

Tabel 5 er en oversigt over virkningsresultaterne hos de patienter, der gennemgik en perkutan koronar intervention (PCI). Sikkerhedsresultaterne i denne undergruppe af patienter, der gennemgik en PCI, var sammenlignelige med de samlede sikkerhedsresultater.

Patienter med forhøjede biomarkører (troponin eller CK-MB) og uden tidligere slagtilfælde/TIA udgjorde 80 % af studiepopulationen. Resultaterne i denne patientpopulation var også konsistente med de samlede resultater for virkning og sikkerhed.

|  |
| --- |
| **Tabel 4: Virkningsresultater fra fase III ATLAS ACS 2 TIMI 51** |
| **Studiepopulation** | **Patienter med et nyligt akut koronarsyndrom a)** |
| **Behandlingsdosis** | **Rivaroxaban 2,5 mg, to gange dagligt,****N=5 114 n (%)*****Hazard* ratio (HR) (95 % KI) p-værdi b)** | **Placebo N=5 113 n (%)** |
| Kardiovaskulær død, MI eller apopleksi | 313 (6,1 %)0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020\* | 376(7,4 %) |
| Død uanset årsag, MI eller apopleksi | 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 %) |
| Død uanset årsag | 103 (2,0 %)0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002\*\* | 153(3,0 %) |
| MI | 205 (4,0 %)0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270 | 229(4,5 %) |
| Apopleksi | 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 %) |

1. modificeret intent-to-treat-analysesæt (samlet intent-to-treat-analysesæt for stenttrombose)
2. vs*.* placebo, Log-Rank p-værdi

\* statistisk bedre

\*\* nominelt signifikant

**Tabel 5: Virkningsresultater fra fase III ATLAS ACS 2 TIMI 51 hos patienter, der gennemgik PCI**

|  |  |
| --- | --- |
| **Studiepopulation** | **Patienter med nyligt akut koronarsyndrom, der gennemgik PCI a)** |
| **Behandlingsdosis** | **Rivaroxaban 2,5 mg, to gange dagligt, N=3 114 n (%)****HR (95 % KI) p-værdi b)** | **Placebo N=3 096 n (%)** |
| Kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller apopleksi | 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 %) |
| Død uanset årsag | 31 (1,0 %)0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053 | 49 (1,6 %) |
| Myokardieinfarkt | 115 (3,7 %)1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829 | 113 (3,6 %) |
| Apopleksi | 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 %) |

1. modificeret intent-to-treat-analysesæt (samlet intent-to-treat-analysesæt for stenttrombose)
2. vs*.* placebo, Log-Rank p-værdi

\*\* nominelt signifikant

**Tabel 6: Sikkerhedsresultater fra fase III ATLAS ACS 2 TIMI 51**

|  |  |
| --- | --- |
| **Studiepopulation** | **Patienter med nyligt akut koronarsyndrom a)** |
| **Behandlingsdosis** | **Rivaroxaban 2,5 mg, to gange dagligt,****N=5 115 n (%)****HR (95 % KI) p-værdib)** | **Placebo N=5 125 n (%)** |
| Non-CABG TIMI større blødningshændelse | 65 (1,3 %)3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001\* | 19 (0,4 %) |
| Dødelige blødningshændelse | 6 (0,1 %)0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450 | 9 (0,2 %) |
| Symptomatisk intrakranial blødning | 14 (0,3 %)2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037 | 5 (0,1 %) |
| Hypotension, der kræver behandling med intravenøse inotrope stoffer | 3 (0,1 %) | 3 (0,1 %) |
| Kirurgisk intervention for vedvarende blødning | 7 (0,1 %) | 9 (0,2 %) |
| Transfusion af 4 eller flere enhederaf blod i løbet af en 48-timers periode | 19 (0,4 %) | 6 (0,1 %) |

1. sikkerhedspopulation, i behandling
2. vs. placebo, Log-Rank p-værdi

\* statistisk signifikant

**Figur 1: Tid til første forekomst af det primære effektendepunkt (kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller apopleksi)**



*Koronararteriesygdom (CAD) /perifer arteriesygdom (PAD)*

Fase III COMPASS-studiet (27 395 patienter, 78,0 % mænd, 22,0 % kvinder) påviste rivaroxabans virkning og sikkerhed til at forebygge sammensatte tilfælde af CV-død, MI, apopleksi hos patienter med koronararteriesygdom *(*CAD) eller symptomatisk perifer arteriesygdom *(*PAD) med høj risiko for iskæmiske hændelser. Patienterne blev fulgt i en mediantid på 23 måneder og maksimalt i 3,9 år.

Personer uden et vedvarende behov for behandling med en protonpumpehæmmer blev randomiseret til pantoprazol eller placebo. Alle patienter blev dernæst randomiseret i forholdet 1:1:1 til rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt/ASA 100 mg én gang dagligt, rivaroxaban 5 mg to gange dagligt eller ASA 100 mg én gang dagligt alene, og deres matchende placebo.

CAD-patienterne havde CAD i flere kar og/eller tidligere MI. For patienter < 65 år var det nødvendigt med aterosklerose i mindst to karsystemer eller mindst to ekstra kardiovaskulære risikofaktorer.

PAD-patienterne havde tidligere fået foretaget indgreb, såsom bypass-operation eller perkutan transluminal angioplastik eller amputation af en ekstremitet eller en fod på grund af arteriel vaskulær sygdom eller claudicatio intermittens med et blodtryksforhold i ankel/arm på < 0,90 og/eller signifikant perifer arteriestenose eller tidligere carotis revaskularisering eller asymptomatisk carotidarteriestenose ≥ 50 %.

Eksklusionskriterierne omfattede behovet for dobbelt antitrombocytbehandling eller anden ikke-ASA antitrombocytbehandling eller behandling med orale antikoagulantia og patienter med høj blødningsrisiko, eller hjerteinsufficiens med uddrivningsfraktion < 30 % eller New York Heart Association klasse III eller IV, eller alle iskæmiske, ikke-lakunære apopleksier inden for én måned eller tidligere hæmoragisk eller lakunær apopleksi.

Rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt i kombination med ASA 100 mg én gang dagligt var bedre end ASA 100 mg til at reducere det primære sammensatte endepunkt af CV-død, MI, apopleksi (se tabel 7 og figur 2).

Der var en signifikant stigning i det primære sikkerhedsendepunkt (modificerede ISTH større blødningshændelser) hos patienter i behandling med rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt i kombination med ASA 100 mg én gang dagligt, sammenlignet med patienter, der fik ASA 100 mg (se tabel 8).

For det primære effektendepunkt var den observerede fordel ved rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt plus ASA 100 mg én gang dagligt, sammenlignet med ASA 100 mg én gang dagligt HR = 0,89 (95 % KI 0,7-1,1) hos patienter ≥75 år (incidens: 6,3 % *vs*. 7,0 %) og HR = 0,70 (95 % KI 0,6-0,8) hos patienter < 75 år (3,6 % *vs*. 5,0 %). For modificeret ISTH større blødning var den observerede risiko HR = 2,12 (95 % KI 1,5-3,0) hos patienter ≥75 år (5,2 % *vs*. 2,5 %) og HR = 1,53 (95 % KI 1,2-1,9) hos patienter <75 år (2,6 % *vs*. 1,7 %).

Anvendelse af pantoprazol 40 mg én gang dagligt sammen med antitrombotisk studiemedicin hos patienter uden klinisk behov for en protonpumpehæmmer viste ingen fordel i forebyggelsen af øvre gastrointestinale hændelser (dvs. øvre gastrointestinal blødning, øvre gastrointestinal ulceration eller øvre gastrointestinal obstruktion/perforation); incidensen af øvre gastrointestinale hændelser var 0,39/100 patientår i gruppen med 40 mg pantoprazol én gang dagligt og 0,44/100 patientår i gruppen med placebo én gang dagligt.

**Tabel 7: Virkningsresultater fra fase III COMPASS**

|  |  |
| --- | --- |
| **Studie- population** | **Patienter med koronararteriesygdom (CAD) /perifer arteriesygdom (PAD) a)** |
| **Behandlings- dosis** | **Rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt i kombination med ASA 100 mg én gang dagligt****N = 9 152** | **ASA 100 mg én gang dagligt****N = 9 126** |  |
|  | **Patienter****med hændelser** | **KM %** | **Patienter med hændelser** | **KM %** | **HR****(95 % CI)** | **p-værdi b)** |
|  |
| Apopleksi, MI eller CV-død | 379 (4,1 %) | 5,20 % | 496 (5,4 %) | 7,17 % | 0,76(0,66;0,86) | p = 0,00004\* |
| - Apopleksi | 83 (0,9 %) | 1,17 % | 142 (1,6 %) | 2,23 % | 0,58(0,44;0,76) | p = 0,00006 |
| - MI | 178 (1,9 %) | 2,46 % | 205 (2,2 %) | 2,94 % | 0,86(0,70;1,05) | p = 0,14458 |
| - CV-død | 160 (1,7 %) | 2,19 % | 203 (2,2 %) | 2,88 % | 0,78(0,64;0,96) | p = 0,02053 |
|  |
| Død uanset årsag | 313 (3,4 %) | 4,50 % | 378 (4,1 %) | 5,57 % | 0,82(0,71;0,96) |  |
| Akut iskæmi i ekstremiteter | 22 (0,2 %) | 0,27 % | 40 (0,4 %) | 0,60 % | 0,55(0,32;0,92) |  |

1. intent-to-treat-analysesæt, primære analyser
2. vs*.* ASA 100 mg; Log-Rank p-værdi

\* Reduktionen i det primære effektendepunkt var statistisk bedre.

CI: konfidensinterval, KM %: Kaplan-Meier-estimater for den kumulative risiko for forekomst beregnet efter 900 dage, CV: kardiovaskulær, MI: myokardieinfarkt

**Tabel 8: Sikkerhedsresultater fra fase III COMPASS**

|  |  |
| --- | --- |
| **Studiepopulation** | **Patienter med koronararteriesygdom (CAD) /perifer arteriesygdom (PAD) a)** |
| **Behandlingsdosis** | **Rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt i kombination med ASA 100 mg én gang dagligt,****N = 9 152****n (kumulativ risiko %)** | **ASA 100 mg én gang dagligt****N = 9 126****n (kumulativ risiko %)** | ***Hazard* ratio (95 % KI)****p-værdi b)** |
| Modificeret ISTH større blødning | 288 (3,9 %) | 170 (2,5 %) | 1,70 (1,40;2,05)p < 0,00001 |
| - Dødeligblødningshændelse | 15 (0,2 %) | 10 (0,2 %) | 1,49 (0,67;3,33)p = 0,32164 |
| - Symptomatisk blødning i kritisk organ (ikke- dødelig) | 63 (0,9 %) | 49 (0,7 %) | 1,28 (0,88;1,86)p = 0,19679 |
| - Blødning ind i operationsstedet, som kræver gentagen operation(ikke-dødelig, ikke i kritisk organ) | 10 (0,1 %) | 8 (0,1 %) | 1,24 (0,49;3,14)p = 0,65119 |
| - Blødning, som fører til indlæggelse (ikke-dødelig, ikke i kritisk organ, kræverikke gentagen operation) | 208 (2,9 %) | 109 (1,6 %) | 1,91 (1,51;2,41)p < 0,00001 |
| - Med overnatning | 172 (2,3 %) | 90 (1,3 %) | 1,91 (1,48;2,46)p < 0,00001 |
| - Uden overnatning | 36 (0,5 %) | 21 (0,3 %) | 1,70 (0,99;2,92)p = 0,04983 |
| Større gastrointestinal blødning | 140 (2,0 %) | 65 (1,1 %) | 2,15 (1,60;2,89)p < 0,00001 |
| Større intrakranial blødning | 28 (0,4 %) | 24 (0,3 %) | 1,16 (0,67;2,00)p = 0,59858 |

1. intent-to-treat-analysesæt, primære analyser
2. *vs.* ASA 100 mg; Log-Rank p-værdi

KI: konfidensinterval, kumulativ risiko: Kumulativ incidensrisiko (Kaplan-Meier-estimater) efter 30 måneder, ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis

**Figur 2: Tid til første forekomst af primære effektendepunkt (apopleksi, myokardieinfarkt, kardiovaskulær død) i COMPASS**



KI: konfidensinterval

Patienter efter nylig revaskulariseringsprocedure af den nedre ekstremitet som følge af symptomatisk PAD

I det pivotale, dobbeltblindede **VOYAGER PAD** fase III-studie, blev 6 564 patienter efter nylig vellykket revaskulariseringsprocedure i den nedre ekstremitet (kirurgisk eller endovaskulær, herunder hybridprocedurer), som følge af symptomatisk PAD, randomiseret til en af to antitrombotiske behandlingsgrupper rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt i kombination med ASA 100 mg én gang dagligt, eller til ASA 100 mg én gang dagligt i forholdet 1:1. Patienterne fik også lov til at få en standarddosis med clopidogrel én gang dagligt i op til 6 måneder. Formålet med studiet var at vise virkning og sikkerhed af rivaroxaban plus ASA til forebyggelse af myokardieinfarkter, iskæmisk slagtilfælde, kardiovaskulær (CV) død, akut iskæmi i ekstremiteter eller større amputation med vaskulær ætiologi hos patienter efter nylige vellykkede revaskulariseringsindgreb i den nedre ekstremitet som følge af symptomatisk PAD. Patienter i alderen ≥ 50 år med dokumenteret moderat til svær symptomatisk aterosklerotisk PAD i de nedre ekstremiteter blev inkluderet, vist ved alle de følgende: klinisk (dvs. funktionsbegrænsninger), anatomisk (dvs. PAD vist på imaging af distal til ekstern *arteria iliaca*), og hæmodynamisk (*ankle-brachial-index* [ABI] ≤ 0,80 eller *toe-brachialindex* [TBI] ≤ 0,60 hos patienter uden tidligere revaskularisering af ekstremiteter, eller ABI ≤ 0,85 eller TBI ≤ 0,65 hos patienter med tidligere revaskularisering af ekstremiteter). Patienter, der havde behov for dobbelt antitrombotisk behandling i > 6 måneder, eller al anden antitrombotisk behandling end ASA og clopidogrel, eller behandling med orale antikoagulantia, samt patienter med tidligere intrakraniel blødning, slagtilfælde eller TIA, eller patienter med eGFR < 15 ml/min blev ekskluderet. Den gennemsnitlige tid til opfølgning var 24 måneder, og den maksimale tid til opfølgning var 4,1 år. Gennemsnitsalderen for de inkluderede patienter var 67 år, og 17 % af patientpopulationen var > 75 år. Mediantiden fra indeks-revaskulariseringsindgrebet til studiebehandlingen blev påbegyndt var 5 dage i den samlede population (6 dage efter kirurgisk og 4 dage efter endovaskulær revaskularisering, herunder hybridprocedurer). Samlet fik 53,0 % af patienterne korttidsvarende baggrundsbehandling med clopidogrel, med en middelvarighed på 31 dage. I henhold til studieprotokollen kunne studiebehandlingen påbegyndes så hurtigt som muligt, men ikke senere end 10 dage efter et vellykket kvalificerende revaskulariseringsindgreb, og efter der var sikret hæmostase.

Rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt i kombination med ASA 100 mg én gang dagligt var bedre til at reducere det primære sammensatte endepunkt med myokardieinfarkt, iskæmisk slagtilfælde, kardiovaskulær død, akut iskæmi i ekstremiteter og større amputation af en vaskulær ætiologi, sammenlignet med ASA alene (se tabel 9). Det primære sikkerhedsendepunkt af TIMI større blødningshændelser var større hos patienter behandlet med rivaroxaban og ASA, uden nogen stigning i dødelig eller intrakraniel blødning (se tabel 10).

De sekundære virkningsudfald blev testet i en præspecificeret, hierarkisk rækkefølge (se tabel 9).

**Tabel 9: Virkningsresultater fra fase III VOYAGER PAD**

|  |  |
| --- | --- |
| **Studiepopulation** | **Patienter efter nylige revaskularisationsindgreb i den nedre ekstremitet som følge af symptomatisk PAD a)** |
| **Behandlingsdosering** | **Rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt i kombination med ASA 100 mg én gang dagligt N=3 286****n (kumulativ risiko %)c)** | **ASA 100 mg én gang dagligt****N=3 278****n (kumulativ risiko %)c)** | ***Hazard* ratio (95 % CI)d)** |
| **Primært virkningsudfaldb)** | **508 (15,5 %)** | **584 (17,8 %)** | **0,85 (0,76;0,96) p=0,0043e)\*** |
| - MI | 131 (4,0 %) | 148 (4,5 %) | 0,88 (0,70; 1,12) |
| - Iskæmisk slagtilfælde | 71 (2,2 %) | 82 (2,5 %) | 0,87 (0,63; 1,19) |
| - CV død | 199 (6,1 %) | 174 (5,3 %) | 1,14 (0,93; 1,40) |
| - Akut iskæmi i lemmerf) | 155 (4,7 %) | 227 (6,9 %) | 0,67 (0,55; 0,82) |
| - Større amputation af vaskulær ætiologi | 103 (3,1 %) | 115 (3,5 %) | 0,89 (0,68; 1,16) |
| **Sekundært virkningsudfald** |  |  |  |
| Ikke planlagt indeks- revaskularisering af ekstremiteter for tilbagevendende iskæmi af ekstremiteter | 584 (17,8 %) | 655 (20,0 %) | 0,88 (0,79; 0,99) p=0,0140e)\* |
| Indlæggelse af en koronar eller perifer årsag (en af de nedre ekstremiteter) af en trombotisk art | 262 (8,0 %) | 356 (10,9 %) | 0,72 (0,62; 0,85) p < 0,0001**e)**\* |
| Mortalitet af alle årsager | 321 (9,8 %) | 297 (9,1 %) | 1,08 (0,92; 1,27) |
| VTE-hændelser | 25 (0,8 %) | 41 (1,3 %) | 0,61 (0,37; 1,00) |

a) *intent-to-treat*-analysesæt, primære analyser, ICAC-bedømt

b) sammensat af MI, iskæmisk slagtilfælde, CV død (CV død og ukendt dødsårsag), ALI og større amputation af vaskulær ætiologi

c) kun den første forekomst af udfaldshændelser under analyse inden for dataomfanget fra en person overvejes

d) HR (95 % CI) er baseret på Cox proportional *hazard*-model, stratificeret pr. type procedure og clopidogrelanvendelse, med behandling som den eneste kovariat.

e) Ensidet p-værdi er baseret på log rank-testen, stratificeret pr. type procedure og clopidogrel- anvendelse, med behandling som en faktor

f) akut iskæmi af ekstremiteter er defineret som pludselig signifikant forværring af perfusion af ekstremiteter, enten med ny pulsdeficit eller som kræver behandlingsintervention (dvs. trombolyse eller trombektomi eller akut revaskularisering), og fører til indlæggelse

\* Reduktionen i virkningsudfaldet var statistisk bedre.

ALI: akut iskæmi af ekstremiteter, CI: konfidensinterval, MI: myokardieinfarkt, CV: kardiovaskulær, ICAC: uafhængig klinisk bedømmelseskomité (*Independent Clinical Adjudication Committee*)

**Tabel 10: Sikkerhedsresultater fra fase III VOYAGER PAD**

|  |  |
| --- | --- |
| **Studiepopulation** | **Patienter efter nylige revaskularisationsindgreb i den nedre ekstremitet som følge af symptomatisk PADa)** |
| **Behandlingsdosering** | **Rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt i kombination med ASA 100 mg +en gang dagligt N=3 256****n (kumulativ risiko %)b)** | **ASA 100 mg én gang dagligt****N=3 248****n (kumulativ risiko %)b)** | ***Hazard* ratio (95 % CI)c)****p-værdid)** |
| TIMI større blødning (CABG / non-CABG) | 62 (1,9 %) | 44 (1,4 %) | 1,43 (0,97; 2,10) p=0,0695 |
| - Dødelig blødning | 6 (0,2 %) | 6 (0,2 %) | 1,02 (0,33; 3,15) |
| - Intrakraniel blødning | 13 (0,4 %) | 17 (0,5 %) | 0,78 (0,38; 1,61) |
| - Åben blødning forbundet med fald i Hb≥ 5 g/dl / Hct ≥ 15 % | 46 (1,4 %) | 24 (0,7 %) | 1,94 (1,18; 3,17) |
| ISTH større blødning | 140 (4,3 %) | 100 (3,1 %) | 1,42 (1,10; 1,84) p=0,0068 |
| - Dødelig blødning | 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 større blødning | 246 (7,6 %) | 139 (4,3 %) | 1,81 (1,47; 2,23) |

a) Sikkerhedsanalysesæt (alle randomiserede personer med mindst en dosis af studielægemidlet), ICAC: Independent Clinical Adjudication Committee (uafhængig klinisk bedømmelseskomité)

b) n = antal personer med hændelser, N = antal personer i risiko, % = 100 \* n/N, n/100 personår = forhold af antallet af personer med hændelser / kumulativ tid med risiko

c) HR (95 % CI) er baseret på Cox proportional *hazard*-model, stratificeret pr. type procedure og clopidogrelanvendelse, med behandling som den eneste kovariat

d) Tosidet p-værdi er baseret på log rank-testen, stratificeret pr. type procedure og clopidogrel- anvendelse, med behandling som en faktor

CAD med hjertesvigt

**COMMANDER HF** studiet inkluderede 5 022 patienter med hjertesvigt og signifikant koronararteriesygdom (CAD) efter en indlæggelse af dekompenseret hjertesvigt (HF). Patienterne blev tilfældigt inddelt i en af de to behandlingsgrupper: rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt (n=2 507) eller tilsvarende med placebo (n=2 515). Medianen for behandlingstiden i studiet var 504 dage. Patienterne skulle have haft symptomatisk HF i minimum 3 måneder og en venstre ventrikel uddrivningsfraktion (LVEF) på ≤40 % indenfor det første år af deres deltagelse i studiet. Ved baseline var medianen af uddrivningsfraktionen 34 % (IQR: 28 % – 38 %) og 53 % af patienterne var NYHA klasse III eller IV.

Den primære effektivitetsanalyse (dvs. dødsfald uanset årsag, MI eller apopleksi) viste ingen statistisk signifikant forskel mellem gruppen, der fik rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt og placebogruppen med en HR=0,94 (95 % CI 0,84 – 1,05), p=0,270. For dødsfald uanset årsag var der ingen forskel mellem rivaroxaban og placebo i antallet af hændelser (hændelsesraten pr. 100 patientår; 11,41 kontra 11,63, HR: 0,98; 95 % CI: 0,87 til 1,10; p=0,743). Hændelsesraten for MI pr. 100 patientår (rivaroxaban kontra placebo) var 2,08 kontra 2,52 (HR 0,83; 95 % :0,63 til 1,08; p=0,165) og for apopleksi var hændelseraten pr. 100 patientår 1,08 kontra 1,62 (HR: 0,66;95 % CI: 0,47 til 0,95; p=0,023). Det primære endepunkt (dvs. dødelig blødningshændelse eller blødning i et kritisk organ med risiko for permanent skade), skete hos 18 (0,7 %) patienter i gruppen med rivaroxanban 2,5 mg to gange dagligt og hos 23 (0,9 %) patienter i placebogruppen, respektivt (HR=0,08; 95 % CI 0,43-1,49; p=0,484). Der var en statistisk signifikant forøgelse i ISTH alvorlige blødninger i rivaroxaban gruppen sammenlignet med placebo (hændelsesraten pr. 100 patientår: 2,04 kontra 1,21; HR 1,68; 95 % CI: 1,18 til 2,39; p=0,003).

I patienter med mild til moderat hjertesvigt var effekten af behandlingen fra COMPASS studiets undergruppe det samme som for hele studiets patientpopulation (se afsnit CAD/PAD).

Højrisikopatienter med tredobbelt positiv antifosfolipidsyndrom

I et åbent, investigator-sponseret, randomiseret multicenterstudie med blindet bedømmelse af endepunkter blev rivaroxaban sammenlignet med warfarin hos patienter med tidligere trombose, der var diagnosticerede med antifosfolipidsyndrom, og som havde høj risiko for tromboemboliske hændelser (positive for alle 3 antifosfolipidtest: lupus antikoagulans, antikardiolipin-antistoffer og anti-beta 2-glykoprotein I-antistoffer). Efter inklusion af 120 patienter, blev studiet standset før tid, fordi patienterne i rivaroxaban-gruppen oplevede for mange hændelser. Den gennemsnitlige opfølgningsperiode var på 569 dage. 59 patienter var randomiseret til rivaroxaban 20 mg (15 mg for patienter med en kreatinin-clearance (CrCl) på < 50 ml/min), og 61 patienter var randomiseret til warfarin (INR 2,0-3,0). Der sås tromboemboliske hændelser hos 12 % af de patienter, der var randomiseret til rivaroxaban (4 iskæmiske slagtilfælde og 3 myokardieinfarkter). Der sås ingen hændelser hos de patienter, der var randomiseret til warfarin. Der sås større blødning hos 4 patienter (7 %) i rivaroxaban-gruppen og hos 2 patienter (3 %) i warfarin-gruppen.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med referencelægemidlet, som indeholder rivaroxaban, i alle undergrupper af den pædiatriske population ved forebyggelse af tromboemboliske hændelser (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Rivaroxaban absorberes hurtigt, og den maksimale koncentration (Cmax) opnås 2 - 4 timer efter tabletindtagelsen.

Den orale absorption af rivaroxaban er næsten fuldstændig, og den orale biotilgængelighed er høj (80-100 %) for 2,5 mg- og 10 mg-tabletten uafhængigt af fastende tilstand eller fødeindtagelse. Indtagelse af mad påvirker ikke rivaroxabans AUC eller Cmax efter en 2,5 mg- og 10 mg-dosis. Rivaroxaban 2,5 mg- og 10 mg-tabletterne kan tages sammen med eller uden mad.

Rivaroxabans farmakokinetik er tilnærmelsesvis lineær op til omkring 15 mg én gang dagligt. Ved højere doser rivaroxaban vises en opløsningsbegrænset absorption med faldende biotilgængelighed og faldende absorptionsfrekvens ved øget dosis. Dette er mere markant i fastende tilstand end med samtidig fødeindtagelse. Variationen i rivaroxabans farmakokinetik er moderat med interindividuel variation (variationskoefficient) i intervallet 30-40 %.

Absorptionen af rivaroxaban er afhængig af, hvor det frigøres i mave-tarm-kanalen. Der blev rapporteret en 29 % og 56 % reduktion i AUC og Cmax, sammenlignet med tabletten, når rivaroxaban- granulat frigøres i den proksimale tyndtarm. Eksponeringen reduceres yderligere, når rivaroxaban frigøres i den distale tyndtarm eller ascenderende kolon. Derfor bør administration af rivaroxaban distalt for mavesækken undgås, da dette kan medføre reduceret absorption og rivaroxaban- eksponering.

Biotilgængeligheden (AUC og Cmax) var sammenlignelig for 20 mg rivaroxaban administreret oralt som en knust tablet blandet i æblemos eller suspenderet i vand og administreret via en ventrikelsonde, efterfulgt af et flydende måltid, sammenlignet med en hel tablet. Ud fra den forudsigelige, dosisproportionale farmakokinetiske profil for rivaroxaban er det sandsynligt, at resultaterne for biotilgængelighed i dette studie også gælder for lavere rivaroxaban-doser.

Fordeling

Plasmaproteinbindingen hos mennesker er høj og ligger omkring 92-95 %. Serumalbumin er hovedkomponenten i denne binding. Fordelingsvolumenet er moderat, idet Vss er cirka 50 liter.

Biotransformation og elimination

Ca. 2/3 af den administrerede rivaroxabandosis nedbrydes ved metabolisering, hvoraf halvdelen udskilles med urinen og den anden halvdel med fæces. Den sidste tredjedel af den administrerede dosis udskilles uændret i urinen, fortrinsvis via aktiv renal sekretion.

Rivaroxaban metaboliseres via CYP3A4, CYP2J2 og CYP-uafhængige mekanismer. Biotransformationen finder hovedsageligt sted ved oxidativ nedbrydning af morfolindelen og hydrolyse af amidbindingerne. In vitro-undersøgelser har vist, at rivaroxaban er et substrat for transportproteinerne P-gp (P-glycoprotein) og Bcrp (brystcancer-resistensprotein).

Uændret rivaroxaban er det vigtigste stof i humant plasma, idet der ikke forefindes nogen væsentlige eller aktive cirkulerende metabolitter. Rivaroxaban har en systemisk clearance på omkring 10 l/time, og kan således klassificeres som et lægemiddel med lav clearance. Efter administration af 1 mg intravenøst er halveringstiden for elimination ca. 4,5 timer. Efter oral administration begrænses eliminationen af absorptionshastigheden. Eliminationen af rivaroxaban fra plasma foregår med terminale halveringstider på 5-9 timer hos unge voksne og 11-13 timer hos ældre.

Særlige populationer

*Køn*

Der var ingen klinisk relevante forskelle mellem mænd og kvinder, hvad angår farmakokinetik og farmakodynamik.

*Ældre population*

Ældre patienter havde højere plasmakoncentrationer end yngre patienter, idet deres gennemsnitlige AUC-værdier var cirka 1,5 gange højere. Dette skyldtes hovedsageligt en reduceret (tilsyneladende) total og renal clearance. Der kræves ingen dosisjustering.

*Forskellige vægtkategorier*

Ekstrem legemsvægt (< 50 kg eller > 120 kg) havde kun ringe indvirkning på rivaroxabans plasmakoncentrationer (under 25 %). Der kræves ingen dosisjustering.

*Interetniske forskelle*

Der blev ikke observeret nogen klinisk relevante interetniske forskelle mellem kaukasiske (hvide), afroamerikanske, latinamerikanske, japanske og kinesiske patienter, hvad angår rivaroxabans farmakokinetik og farmakodynamik.

*Nedsat leverfunktion*

Hos cirrosepatienter med svagt nedsat leverfunktion (klassificeret som Child-Pugh-score A) sås der kun mindre ændringer i rivaroxabans farmakokinetik (gennemsnitlig stigning i AUC for rivaroxaban på 1,2 gange), hvilket næsten er sammenligneligt med den tilsvarende raske kontrolgruppe. Hos cirrosepatienter med moderat nedsat leverfunktion (klassificeret som Child-Pugh-score B) steg det gennemsnitlige AUC for rivaroxaban signifikant med 2,3 gange sammenlignet med raske frivillige. Ubunden AUC var øget med en faktor 2,6. Disse patienter havde også nedsat renal elimination af rivaroxaban i lighed med patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Der foreligger ikke data om patienter med svært nedsat leverfunktion.

Hæmningen af faktor Xa-aktiviteten steg med en faktor på 2,6 hos patienter med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med raske frivillige. PT-forlængelsen steg ligeledes med en faktor på 2,1. Patienter med moderat nedsat leverfunktion var mere følsomme over for rivaroxaban. Det resulterede i et stejlere PK/PD-forhold mellem koncentration og PT.

Rivaroxaban er kontraindiceret hos patienter med leversygdom, der er forbundet med koagulationsdefekt og en klinisk relevant blødningsrisiko, herunder cirrosepatienter med Child-Pugh B og C (se pkt. 4.3).

*Nedsat nyrefunktion*

Der sås en stigning i eksponeringen for rivaroxaban, der var korreleret med reduktionen i nyrefunktionen. Dette blev vurderet ved målinger af patienternes kreatininclearance. Hos personer med let (kreatininclearance 50-80 ml/min), moderat (kreatininclearance 30 - 49 ml/min) og svær (kreatininclearance 15-29 ml/min) nedsat nyrefunktion sås der en stigning i plasmakoncentrationerne af rivaroxaban (AUC) på henholdsvis 1,4, 1,5 og 1,6 gange. Tilsvarende stigninger i de farmakodynamiske effekter var mere udtalte. Hos personer med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion var den samlede hæmning af faktor Xa-aktiviteten øget med en faktor på henholdsvis 1,5, 1,9 og 2,0 sammenlignet med raske frivillige. PT-forlængelsen steg ligeledes med en faktor på henholdsvis 1,3, 2,2 og 2,4. Der foreligger ingen data om patienter med kreatininclearance på < 15 ml/min.

På grund af rivaroxabans høje plasmaproteinbinding forventes det ikke, at lægemidlet er dialyserbart. Rivaroxaban bør ikke anvendes til patienter med en kreatininclearance på < 15 ml/min. Rivaroxaban skal bruges med forsigtighed til patienter med en kreatininclearance på 15-29 ml/min (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske data for patienter

Hos patienter med AKS, der fik rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt til forebyggelse af aterotrombotiske hændelser, var den geometriske middelkoncentration (90 % *prediction*-interval) 2-4 timer og ca. 12 timer efter administration henholdsvis 47 (13-123) og 9,2 (4,4-18) mikrog/l, hvilket stort set svarer til maksimums- og minimumskoncentrationerne i doseringsintervallet.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Det farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold (PK/PD) mellem rivaroxabans plasmakoncentrationer og forskellige PD-endepunkter (faktor Xa-hæmning, PT, aPTT, Heptest) er blevet evalueret efter indgivelse i et bredt dosisinterval (5-30 mg to gange dagligt). Forholdet mellem koncentrationen af rivaroxaban og faktor Xa-aktiviteten blev bedst beskrevet af en Emax-model. Den lineære interceptmodel beskrev generelt data bedre for PT. Hældningen varierede betydeligt afhængig af de forskellige anvendte PT-reagenser. Når der blev anvendt Neoplastin PT, var baseline PT omkring 13s og hældningen var omkring 3-4 s/(100 mikrog/l). Resultaterne af PK/PD-analyserne i fase II og III var konsistente med de data, der blev fundet hos raske forsøgspersoner.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning for indikationerne AKS og CAD/PAD hos børn og unge op til 18 år er ikke klarlagt.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter en enkeltdosis, fototoksicitet, genotoksicitet, karcinogenicitet og juvenil toksicitet.

De effekter, der blev observeret ved toksicitetsstudier ved multiple doser, skyldtes hovedsageligt rivaroxabans unormalt høje farmakodynamiske aktivitet. Hos rotter observeredes øgede IgG- og IgA-plasmaniveauer ved klinisk relevante eksponeringsniveauer.

Der sås ingen virkning på fertiliteten hos han- eller hunrotter. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet, der er relateret til rivaroxabans farmakologiske virkningsmekanisme (f.eks. blødningskomplikationer). Embryo-føtal-toksicitet (post-implantationstab, forsinket/progressiv knogledannelse, hepatiske multiple svagt farvede pletter) og et øget antal tilfælde af almindelige misdannelser samt ændringer i placenta blev set ved klinisk relevante plasmakoncentrationer. I et præ- og postnatalt studie i rotter blev der set nedsat levedygtighed hos afkommet ved doser, der var toksiske for moderdyrene.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose

Natriumcroscarmellose

Lactosemonohydrat

Hypromellose

Natriumlaurylsulfat

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Opadry gul 02F220071

[Bestående af:

Macrogol/PEG (E 1521)

Hypromellose (E 464)

Titandioxid (E 171)

Gul jernoxid (E 172)]

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

30 måneder

Knuste tabletter

Knuste rivaroxaban-tabletter er stabile i vand og i æblemos i op til 4 timer.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Papæske indeholdende 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 eller 196 filmovertrukne tabletter i transparente PVC/PVDC/aluminiumsfolieblistre eller i transparente PP (polypropylen)-aluminium/PE-folieblistre.

Papæske indeholdende 10 × 1 eller 100 × 1 filmovertrukne tabletter i transparente PVC/PVDC/aluminiumsfolie perforerede enkeltdosisblistre eller i transparente PP (polypropylen)-aluminium/PE-folie perforerede enkeltdosisblistre.

Multipakninger indeholdende 10 æsker á 10 × 1 (100 filmovertrukne tabletter) i transparente PVC/PVDC/aluminiumsfolie perforerede enkeltdosisblistre eller i transparente PP (polypropylen)-aluminium/PE-folie perforerede enkeltdosisblistre.

Papæske indeholdende 100 filmovertrukne tabletter i hvide HDPE-beholdere med børnesikret propylen (PP)-skruelåg og induktionsforsegling.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Knusning af tabletter

Rivaroxaban-tabletterne kan knuses og suspenderes i 50 ml vand og administreres via en nasogastrisk sonde eller anden ernæringssonde til ventriklen, efter korrekt placering af sonden i mavesækken er blevet bekræftet. Derefter skal sonden skylles med vand. Da absorption af rivaroxaban afhænger af frigivelsesstedet for det aktive stof, bør administration af rivaroxaban distalt for mavesækken undgås, da det kan føre til en nedsat absorption og dermed en nedsat eksponering for det aktive stof. Enteral ernæring er ikke påkrævet med det samme efter administration af tabletterne med 2,5 mg.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Pharmathen S.A.

Dervenakion 6

15351, Pallini Attiki

Grækenland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

68615

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

5. september 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-