

 24. oktober 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Rivaroxaban "Hexal", filmovertrukne tabletter 15 mg og 20 mg**

(Startpakning indeholdende 42 stk. 15 mg filmovertrukne tabletter og

7 stk. 20 mg filmovertrukne tabletter)

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

32333

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rivaroxaban "Hexal"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver 15 mg filmovertrukket tablet indeholder 15 mg rivaroxaban.

Hver 20 mg filmovertrukket tablet indeholder 20 mg rivaroxaban.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

Hver 15 mg filmovertrukket tablet indeholder 22 mg lactose, se pkt. 4.4.

Hver 20 mg filmovertrukket tablet indeholder 29 mg lactose, se pkt. 4.4.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter (tablet)

15 mg filmovertrukket tablet: Røde, runde bikonvekse tabletter med en diameter på 5,6 mm mærket med "15" på den ene side og glat på den anden side.

20 mg filmovertrukket tablet: Rødbrune, runde bikonvekse tabletter med en diameter på 6,6 mm mærket med "20" på den ene side og glat på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og PE hos voksne (se pkt. 4.4 vedrørende hæmodynamisk ustabile patienter med lungeemboli).

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Behandling af DVT, behandling af PE og forebyggelse af recidiverende DVT og PE*

Anbefalet dosis for indledende behandling af akut DVT eller PE er 15 mg to gange daglig i de første tre uger og derefter fortsat behandling og forebyggelse af recidiverende DVT og PE med 20 mg én gang dagligt.

En kort behandlingsvarighed (mindst 3 måneder) bør overvejes hos patienter med DVT eller PE fremkaldt af større midlertidige risikofaktorer (f.eks. nyligt større kirurgisk indgreb eller traume). Længere behandlingsvarighed bør overvejes hos patienter med provokeret DVT eller PE, som ikke er forbundet med større midlertidige risikofaktorer, idiopatisk DVT eller PE, eller en anamnese med recidiverende DVT eller PE.

Når forlænget forebyggelse af recidiverende DVT og PE er indiceret (efter mindst 6 måneders behandling af DVT eller PE), er den anbefalede dosis 10 mg én gang dagligt. Hos de patienter, hvor risikoen for recidiverende DVT eller PE anses for at være høj, f.eks. patienter med komplicerede comorbiditeter, eller patienter med recidiverende DVT eller PE under udvidet forebyggelses behandling med rivaroxaban 10 mg én gang dagligt, bør en dosis med rivaroxaban 20 mg én gang dagligt overvejes.

Behandlingens varighed og valg af dosis skal fastsættes individuelt efter omhyggelig afvejning af fordelen ved behandling mod risikoen for blødning (se pkt. 4.4).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
|  | Tidsperiode | Doseringsplan | Total daglig dosis |
| Behandling og forebyggelse af recidiv af DVT og PE | Dag 1-21 | 15 mg to gange dagligt | 30 mg |
| Fra og med dag 22 | 20 mg én gang dagligt | 20 mg |
| Forebyggelse af recidiv af DVT og PE | Efter mindst 6 måneders behandling for DVT eller PE | 10 mg én gang dagligt eller 20 mg én gang dagligt | 10 mg eller 20 mg |

Den 4-ugers rivaroxaban-startpakning er til patienter, der skifter fra 15 mg to gange dagligt til 20 mg én gang dagligt fra dag 22 og frem (se pkt. 6.5).

For patienter med moderat eller alvorligt nedsat nyrefunktion, hvor der er truffet beslutning om at give 15 mg én gang dagligt fra dag 22 og frem, er andre pakningsstørrelser der kun indeholder 15 mg filmovertrukne tabletter, tilgængelige (se doseringsinstruktionerne i punktet ”Særlige populationer” nedenfor).

Såfremt en dosis overspringes i den indledende behandlingsfase (dag 1-21) med 15 mg to gange daglig, skal patienten straks tage rivaroxaban for at sikre en dosis på 30 mg rivaroxaban per dag. I dette tilfælde er det i orden at tage to 15 mg tabletter på én gang. Næste dag skal patienten fortsætte med den ordinerede dosering på 15 mg to gange daglig.

Såfremt en dosis overspringes i den fortsatte behandlingsfase med én tablet én gang daglig, skal patienten straks tage rivaroxaban. Næste dag skal patienten fortsætte med den ordinerede dosering på én tablet én gang daglig. Patienten må ikke tage dobbelt dosis samme dag for et indhente en oversprunget dosis.

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

For patienter, der behandles for DVT, PE og forebyggelse af recidiv, skal VKA-behandlingen seponeres, og rivaroxaban-behandlingen indledes, så snart INR (International Normalised Ratio)-værdien er ≤ 2,5.

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

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

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

Hos patienter, der skifter fra rivaroxaban 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 rivaroxaban og VKA, bør INR tidligst måles 24 timer efter den seneste dosis rivaroxaban, men før den næste dosis. 24 timer efter seponering af rivaroxaban er det atter muligt at foretage pålidelige INR-målinger (se pkt. 4.5 og 5.2).

*Skift fra parenterale antikoagulantia til rivaroxaban*

For patienter, der aktuelt tager et parenteralt antikoagulans, skal det parenterale antikoagulans seponeres og rivaroxaban 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 rivaroxaban til parenterale antikoagulantia*

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

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. Rivaroxaban skal derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter. Rivaroxaban bør ikke anvendes til patienter med kreatininclearance < 15 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) anbefales følgende dosis:

* Til behandling af DVT, behandling af PE og forebyggelse af recidiverende DVT og PE: Patienten skal behandles med 15 mg to gange daglig i de første tre uger. Derefter, når den anbefalede dosis 20 mg er én gang daglig, bør en dosisreduktion fra 20 mg én gang daglig til 15 mg én gang daglig overvejes, hvis det vurderes, at patientens risiko for blødning vejer tungere end risikoen for recidiverende PE og DVT. Anbefalingen af brug af 15 mg er baseret på farmakokinetisk modellering og er ikke undersøgt klinisk (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2).

Når den anbefalede dosis er 10 mg én gang dagligt, kræves der ingen dosisjustering af den anbefalede dosis.

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 50- 80 ml/min, se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

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 og 5.2).

*Ældre population*

Ingen dosisjustering (se pkt. 5.2).

*Legemsvægt*

Ingen dosisjustering (se pkt. 5.2).

*Køn*

Ingen dosisjustering (se pkt. 5.2).

*Pædiatrisk population*

Rivaroxaban startpakning må ikke anvendes til børn i alderen 0 til 18 år, da den er specifikt beregnet til behandling af voksne patienter, og ikke passende til pædiatriske patienter.

Administration

Rivaroxaban "Hexal" er til oral anvendelse.

Tabletterne skal tages sammen med mad (se pkt. 5.2).

*Knusning af tabletter*

Til patienter, der ikke er i stand til at sluge hele tabletter, kan rivaroxaban tabletter administreres oralt ved at knuse tabletten og blande den med vand eller æblemos umiddelbart før indtagelse. Administration af knuste rivaroxaban 15 mg eller 20 mg filmovertrukne tabletter skal straks efterfølges af mad.

Den knuste rivaroxaban 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).

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**

Sædvanlig klinisk antikoagulationsovervågning anbefales i hele behandlingsperioden.

Blødningsrisiko

Som ved andre antikoagulantia bør patienter, som får rivaroxaban, overvåges nøje for tegn på blødning. I tilfælde med øget risiko for blødning bør rivaroxaban anvendes med forsigtighed. Behandlingen med rivaroxaban 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 sammenligning med VKA-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. Disse patienter skal 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. Rivaroxaban skal bruges med forsigtighed til patienter med en kreatininclearance på 15-29 ml/min. Rivaroxaban bør ikke anvendes til patienter med kreatininclearance < 15 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2).

Rivaroxaban skal anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion, når de samtidig får andre lægemidler, som øger plasmakoncentrationen af rivaroxaban (se pkt. 4.5).

Interaktion med andre lægemidler

Rivaroxaban 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 og trombocytaggregationshæmmere eller selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI-præparater) og serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI-præparater). Hos patienter, der har risiko for at få gastrointestinal ulceration, bør passende profylakse overvejes (se pkt. 4.5).

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

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.

Hæmodynamisk ustabile PE-patienter og patienter, der har behov for trombolyse eller lungeembolektomi

Rivaroxaban anbefales ikke som alternativ til ufraktioneret heparin til patienter med lungeemboli, som er hæmodynamisk ustabile, eller som kan få behov for trombolyse eller lungeembolektomi, da rivaroxabans sikkerhed og virkning ikke er klarlagt i disse kliniske situationer.

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 15 mg eller 20 mg rivaroxaban i disse situationer.

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. Det vides imidlertid ikke præcist hvornår en tilstrækkelig lav antikoagulerende virkning nås hos den enkelte patient.

Ved fjernelse af et epiduralkateter skal der, ud fra de generelle farmakokinetiske karakteristika, gå mindst to gange halveringstiden efter sidste administration af rivaroxaban, dvs. mindst 18 timer for unge patienter og 26 timer for ældre patienter (se pkt. 5.2). Efter fjernelse af katetret skal der gå mindst 6 timer, før den næste rivaroxaban-dosis administreres.

Hvis traumatisk punktur forekommer, skal indtagelse af rivaroxaban udskydes i 24 timer.

Dosisanbefaling før og efter invasive indgreb og kirurgi

Såfremt der er behov for invasive indgreb eller kirurgi, skal rivaroxaban 15 mg /20 mg så vidt muligt seponeres mindst 24 timer før indgrebet baseret på den behandlende læges kliniske vurdering.

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

Efter invasive indgreb eller kirurgi skal rivaroxaban 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. 5.2).

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

Rivaroxaban "Hexal" indeholder lactose. Derfor bør det ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerance, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

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

**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 daglig) eller ritonavir (600 mg to gange daglig) 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, som kan medføre øget risiko for blødning. Rivaroxaban 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, som 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 daglig), som 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 daglig), som 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 daglig) en 1,8 gange forhøjelse i gennemsnitlig rivaroxaban-AUC og en 1,6 gange forhøjelse i Cmax sammenlignet med personer med let nedsat nyrefunktion, 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 daglig), 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, som ikke var korreleret med trombocytaggregation, P-selektin eller GPIIb-/IIIa-receptorniveauerne.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, som 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.

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). Rivaroxaban 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. Rivaroxaban 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.

Rivaroxaban "Hexal" 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-studie 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 (PE) 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 et akut koronarsyndrom (AKS) | 10.225 | Henholdsvis 5 mg eller 10 mg administreret sammen 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 ASA eller 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** | **Enhver 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), PE 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 per100 patientår # | 0,74 per100 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 uønskede hændelser blev anvendt

# Fra VOYAGER PAD-studiet

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Frekvenserne 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-studie 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 anafylaktiskshock  |  |
| **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** |
| EkstremitetssmerterA | Hæmartrose | Muskelblødning |  | Kompartmentsyndrom 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 laktat- dehydrogenaseA, forhøjet lipaseA, forhøjet amylaseA |  |  |  |
| **Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer** |
| Blødning efter procedurer (herunder postoperativ anæmi og blødning fra sår), kontusion, sårsekretionA |  | Vaskulær pseudoaneurismeC |  |  |

A: Iagttaget ved forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter, som gennemgår elektiv hofte- eller knæledsalloplastik.

B: Iagttaget ved behandling af DVT, PE og forebyggelse af recidiv som meget almindelig hos kvinder < 55 år.

C: Iagttaget som ikke almindelig ved forebyggelse af aterotrombotiske hændelser efter akut koronarsyndrom (efter perkutan koronarintervention)

\* 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 letal 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 specifik 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 cumariner og ikke kan anvendes i forbindelse med andre antikoagulantia. Hos patienter i behandling med rivaroxaban for DVT og PE og forebyggelse af recidiv var 5/95-percentilerne for PT (Neoplastin) 2-4 timer efter tabletindtagelse (dvs. på tidspunktet for maksimal effekt) for 15 mg rivaroxaban to gange daglig 17-32 sek. og for 20 mg rivaroxaban én gang daglig 15-30 sek. Ved dalniveau (8-16 timer efter tabletindtagelse) var 5/95-percentilerne for 15 mg to gange daglig fra 14- 24 sek. og for 20 mg én gang daglig (18-30 timer efter tabletindtagelsen) fra 13-20 sek.

Hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren i behandling med rivaroxaban for forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli var 5/95-percentilerne for PT (Neoplastin) 1-4 timer efter tabletindtagelse (dvs. på tidspunktet for maksimal effekt) hos patienter behandlet med 20 mg én gang daglig fra 14-40 sek., og hos patienter med moderat nyreinsufficiens behandlet med 15 mg én gang daglig fra 10-50 sek. Ved dalniveau (16-36 timer efter tabletindtagelse) var 5/95 percentilerne hos patienter behandlet med 20 mg én gang daglig fra 12-26 sek., og hos patienter med moderat nyreinsufficiens behandlet med 15 mg én gang daglig fra 12-26 sek.

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 effekt. 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

*Behandling af DVT, PE og forebyggelse af recidiverende DVT og PE*

Det kliniske rivaroxaban program var udformet med henblik på at påvise effekten af rivaroxaban til indledende og fortsat behandling af akut DVT og PE og forebyggelse af recidiv.

Mere end 12.800 patienter blev undersøgt i fire randomiserede kontrollerede kliniske fase III-studier (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension og Einstein Choice), og desuden blev der foretaget en foruddefineret samlet analyse af Einstein DVT og Einstein PE-studierne. Den samlede kombinerede behandlingsvarighed i alle studier var op til 21 måneder.

I Einstein DVT blev 3.449 patienter med akut DVT undersøgt for behandling af DVT og forebyggelse af recidiverende DVT og PE (patienter med symptomatisk PE blev udelukket fra dette studie). Behandlingsvarigheden var 3, 6 eller 12 måneder afhængigt af investigators kliniske vurdering.

I den indledende 3-ugersbehandling af akut DVT fik patienterne 15 mg rivaroxaban to gange daglig. Der fortsattes derefter med 20 mg rivaroxaban én gang daglig.

I Einstein PE blev 4.832 patienter med akut PE undersøgt for behandling af PE og forebyggelse af recidiverende DVT og PE. Behandlingsvarigheden var 3, 6 eller 12 måneder afhængigt af investigators kliniske vurdering.

I den indledende behandling af akut PE fik patienterne 15 mg rivaroxaban to gange daglig i tre uger. Der fortsattes derefter med 20 mg rivaroxaban én gang daglig.

I både Einstein DVT- og Einstein PE-studiet bestod den sammenlignende behandlingsplan af enoxaparin givet i mindst 5 dage samtidig med en vitamin-K-antagonist, indtil PT/INR lå inden for behandlingsintervallet (≥ 2,0). Behandlingen fortsattes med en vitamin-K-antagonist, der dosisjusteredes med henblik på vedligeholdelse af PT/INR-værdier i behandlingsintervallet 2,0-3,0.

I Einstein Extension undersøgtes 1.197 patienter med DVT eller PE med hensyn til forebyggelse af recidiverende DVT og PE. Behandlingsvarigheden var yderligere 6-12 måneder for patienter, der havde gennemført 6-12 måneders behandling for venøs tromboli afhængigt af investigators kliniske vurdering. Rivaroxaban 20 mg én gang daglig blev sammenlignet med placebo.

Einstein DVT, PE og Extension benyttede samme på forhånd fastsatte primære og sekundære effektendepunkter. Det primære effektendepunkt var symptomatisk recidiverende VTE defineret som sammensat af recidiverende DVT med dødelig eller ikke-dødelig PE. Det sekundære effektendepunkt var sammensat af recidiverende DVT, ikke-dødelig PE og død uanset årsag.

I Einstein Choice blev 3.396 patienter med bekræftet symptomatisk DVT og/eller PE, som havde gennemførte 6-12 måneders behandling med antikoagulantia, undersøgt for forebyggelse af dødelig PE eller ikke-dødelig symptomatisk recidiverende DVT eller PE. Patienter med en indikation for fortsat antikoagulationsbehandling blev udelukket fra studiet. Behandlingsvarigheden var op til 12 måneder afhængigt af den individuelle randomiseringsdato (median: 351 dage). Rivaroxaban 20 mg én gang dagligt og rivaroxaban 10 mg én gang dagligt blev sammenlignet med 100 mg acetylsalicylsyre én gang dagligt.

Det primære effektendepunkt var symptomatisk recidiverende VTE defineret som recidiverende DVT og dødelig eller ikke-dødelig PE.

I DVT-studiet Einstein (se tabel 4) blev rivaroxaban påvist at være non-inferiørt sammenlignet med enoxaparin/VKA med hensyn til det primære effektendepunkt (p < 0,0001 (test for non-inferioritet), hazard ratio (HR): 0,680 (0,443-1,042), p = 0,076 (test for superioritet)). Den på forhånd fastsatte kliniske nettofordel (primært effektendepunkt plus større blødninger) indberettedes med en HR på 0,67 (95 % KI: 0,47-0,95), nominel p-værdi p = 0,027) til fordel for rivaroxaban. INR-værdierne var inden for det terapeutiske område som middelværdi 60,3 % af tiden for middel-behandlingsvarigheden på 189 dage, og henholdsvis 55,4 %, 60,1 % og 62,8 % af tiden i grupperne med planlagt behandlingstid i 3, 6 og 12 måneder. I enoxaparin/VKA-gruppen var der ingen klar sammenhæng mellem niveauet for middel-center-TTR på centerniveau (Time in Target INR Range på 2,0-3,0) i de lige store tertiler og forekomsten af recidiverende VTE (p = 0,032 for interaktion). I henhold til center var HR med rivaroxaban i forhold til warfarin i den højeste tertil 0,69 (95 % KI: 0,35-1,35).

Frekvenserne for det primære sikkerhedsendepunkt (større eller klinisk relevante mindre blødninger) samt det sekundære sikkerhedsendepunkt (større blødninger) var ens for de to behandlingsgrupper.

**Tabel 4: Effekt- og sikkerhedsresultater fra fase III Einstein DVT**

|  |  |
| --- | --- |
| Studiepopulation | 3.449 patienter med symptomatisk akut dyb ventrombose |
| Terapeutisk dosis og varighed | Rivaroxabana)3, 6 eller 12 månederN=1 731 | Enoxaparin/VKAb)3, 6 eller 12 månederN=1 718 |
| Symptomatisk recidiverende VTE\* | 36(2,1%) | 51(3,0%) |
| Symptomatisk recidiverende PE | 20(1,2%) | 18(1,0%) |
| Symptomatisk recidiverende DVT | 14(0,8%) | 28(1,6%) |
| Symptomatisk PE og DVT | 1(0,1%) | 0 |
| Dødelig PE/død, hvor PE ikke kan udelukkes | 4(0,2%) | 6(0,3%) |
| Større eller klinisk relevant mindre blødning | 139(8,1%) | 138(8,1%) |
| Større blødning | 14(0,8%) | 20(1,2%) |

a) Rivaroxaban 15 mg to gange daglig i tre uger efterfulgt af 20 mg én gang daglig

b) Enoxaparin i mindst 5 dage overlappet med og efterfulgt af VKA

\* p < 0,0001 (non-inferioritet i forhold til en forudspecificeret HR på 2,0); HR: 0,680 (0,443-1,042), p=0,076 (superioritet)

I Einstein PE-studiet (se tabel 5) blev rivaroxaban påvist at være non-inferiørt sammenlignet med enoxaparin/VKA med hensyn til det primære effektendepunkt (p=0,0026 (test for non-inferioritet); HR: 1,123 (0,749-1,684)). Den forudspecificerede kliniske nettofordel (primært effektendepunkt plus større blødning) blev indberettet med en HR på 0,849 ((95% KI: 0,633- 1,139), nominel p-værdi p=0,275). INR-værdierne var inden for det terapeutiske område gennemsnitligt 63% af tiden ved middelbehandlings­varighed på 215 dage, og 57%, 62% og 65% af tiden i grupperne med en planlagt behandlingstid på henholdsvis 3, 6 og 12 måneder. I enoxaparin/VKA-gruppen var der ingen klar sammenhæng mellem niveauet for middel center-TTR (tid i target INR-niveauet på 2,0-3,0) i de lige store tertiler og forekomsten af recidiverende VTE (p =0,082 for interaktion). I henhold til center var HR med rivaroxaban i forhold til warfarin i den højeste tertil (0,642 (95% KI: 0,277-1,484).

Frekvensen af det primære sikkerhedsendepunkt (større eller klinisk relevante mindre blødninger) var lidt lavere i rivaroxaban-behandlingsgruppen (10,3% (249/2.412)) end i enoxaparin/VKA-gruppen (11,4% (274/2.405). Frekvensen af det sekundære sikkerhedsendepunkt (større blødninger) var lavere i rivaroxabangruppen (1,1% (26/2.412) end i enoxaparin/VKA-gruppen (2,2% (52/2.405) med en HR på 0,493 (95% KI: 0,308-0,789).

**Tabel 5: Effekt- og sikkerhedsresultater fra fase III Einstein PE**

|  |  |
| --- | --- |
| Studiepopulation | 4 832 patienter med akut symptomatisk PE |
| Terapeutisk dosis og varighed | Rivaroxaban a)3, 6 eller 12 månederN=2 419 | Enoxaparin/VKAb)3, 6 eller 12 månederN=2 413 |
| Symptomatisk recidiverende VTE\* | 50(2,1%) | 44(1,8%) |
| Symptomatisk recidiverende PE | 23(1,0%) | 20(0,8%) |
| Symptomatisk recidiverende DVT | 18(0,7%) | 17(0,7%) |
| Symptomatisk PE og DVT | 0 | 2(<0,1%) |
| Dødelig PE/Død, hvor PE ikke kan udelukkes | 11(0,5%) | 7(0,3%) |
| Større eller mindre klinisk relevant blødning | 249(10,3%) | 274(11,4%) |
| Større blødning | 26(1,1%) | 52(2,2%) |

a) Rivaroxaban 15 mg to gange daglig i tre uger efterfulgt af 20 mg én gang daglig

b) Enoxaparin i mindst 5 dage, overlappet med og efterfulgt af VKA

\* p < 0,0026 (non-inferioritet i forhold til en forudspecificeret HR på 2,0); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)

Der blev udført en forudspecificeret samlet analyse af resultaterne fra Einstein DVT- og PE-studierne (se tabel 6).

**Tabel 6: Virknings- og sikkerhedsresultater fra samlet analyse af fase III Einstein DVT og Einstein PE**

|  |  |
| --- | --- |
| Studiepopulation | 8.281 patienter med akut symptomatisk DVT eller PE |
| Terapeutisk dosis og varighed | Rivaroxabana)3, 6 eller 12 månederN=4.150 | Enoxaparin/VKAb)3, 6 eller 12 månederN=4.131 |
| Symptomatisk recidiverende VTE\* | 86(2,1%) | 95(2,3%) |
| Symptomatisk recidiverende PE | 43(1,0%) | 38(0,9%) |
| Symptomatisk recidiverende DVT | 32(0,8%) | 45(1,1%) |
| Symptomatisk PE og DVT | 1(>0,1%) | 2(<0,1%) |
| Dødelig PE/død hvor PE ikke kan udelukkes | 15(0,4%) | 13(0,3%) |
| Større eller mindre klinisk relevant blødning | 388(9,4%) | 412(10,0%) |
| Større blødning | 40(1,0%) | 72(1,7%) |

a) Rivaroxaban 15 mg to gange daglig i tre uger efterfulgt af 20 mg én gang daglig

b) Enoxaparin i mindst 5 dage, overlappende med og efterfulgt af VKA

\* p < 0,0001 (non-inferioritet i forhold til en forudspecificeret HR på 1,75); HR: 0,886 (0,661 – 1,186)

Den forudspecificerede kliniske nettofordel (primært virkningsresultat plus større blødninger) for den samlede analyse blev indrapporteret med en HR på 0,771 ((95% KI: 0,614 – 0,967), nominel p-værdi p=0,0244).

I studiet Einstein Extension (se tabel 7) viste rivaroxaban sig superiør sammenlignet med placebo med hensyn til primære og sekundære effektendepunkter. For det primære sikkerhedsendepunkt (større blødninger) var der en ikke-signifikant numerisk højere frekvens af patienter i behandling med rivaroxaban 20 mg én gang daglig sammenlignet med placebo. Det sekundære sikkerhedsendepunkt (større eller klinisk relevante mindre blødninger) viste højere frekvenser for patienter i behandling med rivaroxaban 20 mg én gang daglig sammenlignet med placebo.

**Tabel 7: Effekt- og sikkerhedsresultater fra Einstein Extension fase III**

|  |  |
| --- | --- |
| Studiepopulation | 1.197 patienter i fortsat behandling og forebyggelse af recidiverende venøs tromboemboli |
| Dosis og behandlingsvarighed | Rivaroxabana)6 eller 12 månederN = 602 | Placebo6 eller 12 månederN = 594 |
| Symptomatisk recidiverende VTE\* | 8(1,3 %) | 42(7,1 %) |
| Symptomatisk recidiverende PE | 2(0,3 %) | 13(2,2 %) |
| Symptomatisk recidiverende DVT | 5(0,8 %) | 31(5,2 %) |
| Dødelig PE eller død, hvor PE ikke kan udelukkes | 1(0,2 %) | 1(0,2 %) |
| Større blødninger | 4(0,7 %) | 0(0,0 %) |
| Klinisk relevant mindre blødning | 32(5,4 %) | 7(1,2 %) |

a Rivaroxaban 20 mg én gang daglig

\* p < 0,0001 (superioritet), HR: 0,185 (0,087-0,393)

I Einstein Choice-studiet (se tabel 8) var både rivaroxaban 20 mg og 10 mg superior sammenlignet med 100 mg acetylsalicylsyre med hensyn til det primære effektendepunkt. Det vigtigste sikkerhedsendepunkt (større blødninger) var for patienter behandlet med rivaroxaban 20 mg og 10 mg én gang dagligt sammenligneligt med 100 mg acetylsalicylsyre.

**Tabel 8: Effekt- og sikkerhedsresultater fra Einstein Choice fase III**

|  |  |
| --- | --- |
| Studiepopulation  | 3.396 patienter fortsatte forebyggelse af recidiverende venøs tromboemboli  |
| Terapeutisk dosis  | Rivaroxaban 20 mg én gang dagligt N = 1.107  | Rivaroxaban 10 mg én gang dagligt N = 1.127  | ASA 100 mg én gang dagligt N = 1.131  |
| Behandlingsvarighed median [interkvartilt interval]  | 349 [189-362] dage  | 353 [190-362] dage  | 350 [186-362] dage  |
| Symptomatisk recidiverende VTE  | 17 (1,5 %)\*  | 13 (1,2 %)\*\*  | 50 (4,4 %)  |
| Symptomatisk recidiverende PE  | 6 (0,5 %)  | 6 (0,5 %)  | 19 (1,7 %)  |
| Symptomatisk recidiverende DVT  | 9 (0,8 %)  | 8 (0,7 %)  | 30 (2,7 %)  |
| Dødelig PE/død hvor PE ikke kan udelukkes  | 2 (0,2 %)  | 0 | 2 (0,2 %)  |
| Symptomatisk recidiverende VTE, MI, apopleksi eller non-CNS systemisk emboli  | 19 (1,7 %)  | 18 (1,6 %)  | 56 (5,0 %)  |
| Større blødning  | 6 (0,5 %)  | 5 (0,4 %)  | 3 (0,3 %)  |
| Klinisk relevant mindre blødning  | 30 (2,7 %)  | 22 (2,0 %)  | 20 (1,8 %)  |
| Symptomatisk recidiverende VTE eller større blødning (kliniske nettofordel)  | 23 (2,1 %)+  | 17 (1,5 %)++  | 53 (4,7 %)  |

\* p < 0,001(superioritet) rivaroxaban 20 mg én gang dagligt vs. ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,34 (0,20-0,59)

\*\* p < 0,001 (superioritet) rivaroxaban 10 mg én gang dagligt vs. ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,26 (0,14-0,47)

+ rivaroxaban 20 mg én gang dagligt vs. ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,44 (0,27-0,71), p = 0,0009 (nominel)

++ rivaroxaban 10 mg én gang dagligt vs. ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,32 (0,18-0,55), p < 0,0001 (nominel)

Ud over fase III EINSTEIN-programmet er der gennemført et åbent, prospektivt, ikke-interventions- kohortestudie (XALIA) med central evaluering af resultaterne, herunder recidiverende VTE, alvorlige blødninger og død. 5.142 patienter med akut DVT blev inkluderet med henblik på at undersøge sikkerheden ved langtidsbehandling med rivaroxaban sammenlignet med standard-antikoagulationsbehandling efter klinisk praksis. Forekomsten af alvorlige blødninger, recidiverende VTE og død uanset årsag for rivaroxaban var henholdsvis 0,7 %, 1,4 % og 0,5 %. Der var forskelle i patient­karakteristika ved *baseline*, herunder alder, cancer og nedsat nyrefunktion. Der blev anvendt en forudspecificeret stratificeret tendensanalyse til at justere for målte forskelle ved *baseline*, men på trods af dette, kan *residual confounding* påvirke resultatet. Justeret HR, der sammenligner rivaroxaban og standardbehandling for alvorlige blødninger, recidiverende VTE og død uanset årsag var henholdsvis 0,77 (95 % KI 0,40-1,50), 0,91 (95 % KI 0,54-1,54) og 0,51 (95 % KI 0,24-1,07).

Disse resultater fra patienter behandlet efter klinisk praksis er konsistente med den etablerede sikkerhedsprofil ved denne indikation.

I et ikke-interventionstudie efter godkendelsen med flere end 40.000 patienter uden cancer i anamnesen fra fire lande blev rivaroxaban ordineret til behandling eller forebyggelse af DVT og LE. Hændelsesraterne pr. 100 patientår for symptomatiske/klinisk åbenbare VTE/tromboemboliske hændelser, der førte til indlæggelse, lå i intervallet 0,64 (95 % KI 0,40 - 0,97) i Storbritannien til 2,30 (95 % KI 2,11 - 2,51) for Tyskland. Blødning, der førte til indlæggelse, forekom med hændelsesrater pr. 100 patientår på 0,31 (95 % KI 0,23 - 0,42) for intrakraniel blødning, 0,89 (95 % KI 0,67 - 1,17) for gastrointestinal blødning, 0,44 (95 % KI 0,26 - 0,74) for urogenital blødning og 0,41 (95 % KI 0,31 - 0,54) for anden blødning.

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

 Rivaroxaban startpakning er specifikt beregnet til behandling af voksne patienter, og er ikke passende til pædiatriske patienter.

**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.

Som følge af den begrænsede absorption konstateredes en oral biotilgængelighed på 66 % for 20 mg- tabletten under fastende betingelser. Når rivaroxaban 20 mg-tabletter tages sammen med mad, iagttages en forøgelse af middel-AUC på 39 % sammenlignet med tabletindtagelse under fastende betingelser, hvilket er et tegn på næsten fuldstændig absorption og stor oral biotilgængelighed. Rivaroxaban 15 mg- og 20 mg-tabletter skal tages sammen med mad (se pkt. 4.2).

Rivaroxabans farmakokinetik er tilnærmelsesvis lineær op til omkring 15 mg én gang daglig i fastende tilstand. Med samtidig fødeindtagelse udviste rivaroxaban 10 mg-, 15 mg- og 20 mg-tabletter proportionalitet med dosis. Ved højere doser rivaroxaban vises en opløsningsbegrænset absorption med faldende biotilgængelighed og faldende absorptionsfrekvens ved øget dosis.

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 dermed reduceret 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 let 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 mild (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, der fik rivaroxaban 20 mg én gang daglig til behandling af akut dyb venetrombose (DVT), var den geometriske middelkoncentration (90 % *prediction*-interval) 2-4 timer og ca. 24 timer efter administration henholdsvis 215 (22 – 535) og 32 (6 – 239) 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 daglig). 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 3-4s/(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

Rivaroxaban startpakning er specifikt beregnet til behandling af voksne patienter, og er ikke passende til pædiatriske patienter.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske 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 ansås de øgede IgG- og IgA-plasmaniveauer for at være 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:

Natriumlaurilsulfat

Lactose

Poloxamer

Mikrokrystallinsk cellulose (E 460)

Natriumcroscarmellose

Magnesiumstearat (E 470b)

Kolloid vandfri silica (E 551)

Filmovertræk:

Hypromellose (E 464)

Titandioxid (E 171)

Macrogol (E 1521)

Rød jernoxid (E 172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 3 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Startpakning til de første 4 ugers behandling:

Omslag indeholdende 49 filmovertrukne tabletter i aluminium-PVC/PE/PVdC blistre.

42 filmovertrukne tabletter af Rivaroxaban "Hexal" 15 mg og 7 filmovertrukne tabletter af Rivaroxaban "Hexal" 20 mg.

**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 maven 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. Efter administration af en knust tablet med rivaroxaban 15 mg eller 20 mg, skal dosis straks følges af enteral ernæring.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Hexal A/S

 Edvard Thomsens Vej 14

 2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

65491

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

27. november 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

24. oktober 2024