

30. maj 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Rivaroxaban "Zentiva", hårde kapsler 10 mg**

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

33546

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rivaroxaban "Zentiva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver hård kapsel indeholder 10 mg rivaroxaban.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver hård kapsel indeholder lactosemonohydrat svarende til 108 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

Hvidt til off-white pulver fyldt i en kapsel af størrelse "3" (ca. 16 mm i længden) med beige uigennemsigtig hætte og krop.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter, som gennemgår planlagt hofteleds- eller knæledsalloplastik.

Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) 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

*Forebyggelse af VTE hos voksne patienter, der gennemgår planlagt hofteleds- eller knæledsalloplastik*

Den anbefalede dosis er 10 mg rivaroxaban indtaget oral en gang daglig. Første dosis skal tages 6 til 10 timer efter indgrebet, forudsat er der er opnået hæmostase.

Behandlingens varighed afhænger af den enkelte patients risiko for at udvikle venøs tromboemboli, hvilket igen afhænger af, hvilken type ortopædkirurgiske indgreb, der er tale om.

* + Hos patienter, der gennemgår et større hofteindgreb, anbefales en behandlingsvarighed på 5 uger.
  + Hos patienter, der gennemgår et større knæindgreb, anbefales en behandlingsvarighed på 2 uger.

Hvis patienten glemmer at tage en dosis af Rivaroxaban "Zentiva", skal han/hun tage denne dosis øjeblikkeligt, og fortsætte næste dag med den daglige dosis som før.

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

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

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

Når forlænget forebyggelse af recidiverende DVT og LE er indiceret (efter mindst 6 måneders behandling af DVT eller LE), er den anbefalede dosis 10 mg en gang daglig. Hos de patienter, hvor risikoen for recidiverende DVT eller LE anses for at være høj, f.eks. patienter med komplicerende comorbiditeter, eller patienter med recidiverende DVT eller LE under udvidet forebyggelses behandling med Rivaroxaban "Zentiva" 10 mg en gang daglig, bør en dosis med Rivaroxaban "Zentiva" 20 mg en gang daglig 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 LE | Dag 1-21 | 15 mg to gange daglig | 30 mg |
| Fra og med dag 22 | 20 mg en gang daglig | 20 mg |
| Forebyggelse af recidiv af DVT og LE | Efter mindst  6 måneders behandling for DVT eller PE | 10 mg en gang daglig eller 20 mg en gang daglig | 10 mg  eller 20 mg |

Hvis en dosis overspringes under behandlingsfasen (dag 1 - 21) med 15 mg to gange daglig, skal patienten straks tage Rivaroxaban "Zentiva" for at sikre en dosis på 30 mg Rivaroxaban "Zentiva" per dag. I dette tilfælde er det i orden at tage to 15 mg-kapsler på en gang. Næste dag skal patienten fortsætte med den ordinerede dosering på 15 mg to gange daglig.

Hvis en dosis overspringes under behandlingsfasen med en kapsel en gang daglig, skal patienten straks tage Rivaroxaban "Zentiva". Næste dag skal patienten fortsætte med den ordinerede dosering på en kapsel en gang daglig. Patienten må ikke tage dobbelt dosis samme dag for et indhente en oversprunget dosis.

*Skift fra vitamin-K-antagonister (VKA) til Rivaroxaban "Zentiva"*

For patienter, der behandles for DVT, LE og forebyggelse af recidiv, skal VKA-behandlingen seponeres, og Rivaroxaban "Zentiva" behandlingen indledes, så snart INR ≤ 2,5.

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

*Skift fra Rivaroxaban "Zentiva" til vitamin-K-antagonister (VKA)*

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

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

*Skift fra parenterale antikoagulantia til Rivaroxaban "Zentiva"*

For patienter, der aktuelt tager et parenteralt antikoagulans, skal det parenterale antikoagulans seponeres og Rivaroxaban "Zentiva" startes op 0 til 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 "Zentiva"* *til parenterale antikoagulantia*

Første dosis af det parenterale antikoagulans administreres på tidspunktet for næste planlagte administration af Rivaroxaban "Zentiva".

*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. Rivaroxaban "Zentiva" skal derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter. Anvendelse til patienter med en kreatininclearance på <15 mL/min anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

* Til forebyggelse af VTE hos voksne patienter, der gennemgår planlagt hofteleds- eller knæledsalloplastik, kræves der 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).
* Til behandling af DVT, behandling af LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE, kræves der ingen dosisjustering af den anbefalede dosis hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatinclearance 50 - 80 mL/min) (se pkt. 5.2).  
  Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30 - 49 mL/min) eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15 - 29 mL/min): Patienten skal behandles med 15 mg to gange daglig i de første tre uger. Derefter, når den anbefalede dosis er 20 mg en gang daglig, bør en dosisreduktion fra 20 mg en gang daglig til 15 mg en gang daglig overvejes, hvis det vurderes, at patientens risiko for blødning vejer tungere end risikoen for recidiverende LE 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 en gang daglig, kræves der ingen dosisjustering af den anbefalede dosis.

*Nedsat leverfunktion*

Rivaroxaban "Zentiva" er kontraindiceret hos patienter med leversygdom, som 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*

Sikkerheden og virkningen af rivaroxaban hos børn fra 0 til 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data. Derfor bør Rivaroxaban "Zentiva" 10 mg kapsler ikke anvendes til børn eller unge under 18 år.

Administration

Rivaroxaban "Zentiva" er til oral anvendelse.

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

*Åbning af kapsler*

Hos patienter, der ikke er i stand til at sluge kapsler, kan indholdet af Rivaroxaban "Zentiva"-kapsel administreres oralt ved at blande den med vand eller æblemos umiddelbart før indtagelse.

Indholdet af drysset Rivaroxaban "Zentiva"-kapsel kan også gives via en mavesonde (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, nylig 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, som er forbundet med koagulationsdefekt og 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 det anvendes med forsigtighed. Behandlingen med Rivaroxaban "Zentiva" 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 kontrolleres omhyggeligt for tegn og symptomer på blødningskomplikationer og anæmi, når behandlingen er påbegyndt (se pkt. 4.8). Hos patienter, der får rivaroxaban til forebyggelse af VTE efter planlagt hofteleds- eller knæledsalloplastik, kan det gøres ved regelmæssig lægeundersøgelse, hyppig observation af den kirurgiske sårdrænage og regelmæssig hæmoglobinbestemmelse.

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 "Zentiva" skal anvendes med forsigtighed hos patienter med en kreatininclearance på 15 - 29 mL/min. Rivaroxaban "Zentiva" bør ikke anvendes til patienter med kreatininclearance <15 mL/min (se pkt. 4.2 og 5.2).

Rivaroxaban "Zentiva" anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30 - 49 mL/min), som samtidig behandles med andre lægemidler, der øger plasmakoncentrationen af rivaroxaban (se pkt. 4.5).

Interaktion med andre lægemidler

Anvendelse af rivaroxaban anbefales ikke til patienter, som samtidig får 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, som 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).

Andre risikofaktorer for blødning

Som 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 "Zentiva" 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.

Hoftebrudskirurgi

Rivaroxabans virkning og sikkerhed hos patienter, som har fået foretaget hoftebruds­kirurgi, er ikke blevet vurderet i interventionelle kliniske studier.

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

Rivaroxaban "Zentiva" 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 sikkerheden og virkningen af rivaroxaban 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.

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 at være lav (se pkt. 5.2).

Der skal gå mindst 18 timer efter sidste administration af rivaroxaban, før et epiduralkateter fjernes. Efter fjernelse af katetret skal der gå mindst 6 timer, før den næste rivaroxabandosis administreres.

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

Doseringsanbefaling før og efter invasive indgreb og kirurgi ud over elektiv hofte- eller knæledsalloplastik

Hvis der er behov for invasive indgreb eller kirurgi, skal Rivaroxaban "Zentiva" 10 mg så vidt muligt seponeres mindst 24 timer før indgrebet, baseret på den behandlende læges kliniske vurdering.

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

Efter invasive indgreb eller kirurgi skal Rivaroxaban "Zentiva" 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, er under bivirkningsovervågning efter markedsføring blevet rapporteret i forbindelse med anvendelsen af rivaroxaban (se pkt. 4.8). 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 "Zentiva" indeholder lactose og natrium.

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

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, 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 en 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 "Zentiva" 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 en 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, det gennemsnitlige-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 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 en 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- eller SNRI-præparater på grund af den rapporterede virkning på trombocytter for disse lægemidler. I rivaroxabans kliniske udviklingsprogram blev der observeret numerisk fleremajor 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.

Hvis 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.

Hvis 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.

Der er ikke observeret nogen klinisk relevant interaktion med fødevarer (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

Sikkerheden og virkningen af rivaroxaban hos gravide kvinder er ikke klarlagt. Dyrestudier har vist reproduktiv toksicitet (se pkt. 5.3). Rivaroxaban "Zentiva" er kontraindiceret under graviditet på grund af den potentielle reproduktionstoksicitet, den iboende risiko 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

Sikkerheden og virkningen af rivaroxaban hos ammende kvinder er ikke klarlagt. Data fra dyrestudier indikerer, at rivaroxaban udskilles i mælk. Rivaroxaban "Zentiva" 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 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) er indberettet (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 (LE) og forebyggelse af recidiv | 6.790 | Dag 1-21: 30 mg  Fra og med dag 22: 20 mg  Efter 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 (se pkt. 4.4. og "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor) (tabel 2). 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**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **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 venøs tromboemboli hos medicinsk syge patienter | 12,6 % af patienterne | 2,1 % af patienterne |
| Behandling af dyb venetrombose (DVT), LE og forebyggelse af recidiv | 23 % af patienterne | 1,6 % 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 |
| 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 uønskede hændelser blev anvendt

# Fra VOYAGER PAD-studiet.

Oversigt over bivirkninger i tabelform

De bivirkninger, der er set med rivaroxaban hos voksne og pædiatriske patienter, er sammenfattet i tabel 3 nedenfor efter systemorganklasse (i henhold til 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 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 transaminaser | Nedsat leverfunktion, forhøjet bilirubin, forhøjet basisk fosfatase i blodetA, 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** | | | | | |
| Ekstremitetssmerter  A | 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,  antikoagulantiarelateret 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 VTE hos voksne patienter, som fik foretaget hofteleds- eller knæledsalloplastik.

B: Iagttaget ved behandling af DVT, LE 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 den 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 letal udgang) varierer i forhold til blødningens placering og graden eller omfanget af blødningen og/eller anæmien (se pkt. 4.9 "Behandling af blødning"). 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 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

Hvis 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 til 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.

Hvis 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 en specifik prokoagulant antidot, 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

Da bioækvivalensen mellem Rivaroxaban "Zentiva" kapsler og referenceproduktet (Xarelto) tablet er blevet påvist, kan resultaterne fra originalproduktets studier udført på tabletten ekstrapoleres til Rivaroxaban "Zentiva" kapsler.

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. Hos patienter, som gennemgik større ortopædkirurgiske indgreb, lå 5/95-percentilerne for PT (Neoplastin) 2-4 timer efter indtagelse af tabletterne (dvs. da der var opnået maksimal effekt) på mellem 13 og 25 sekunder (baselineværdier før kirurgi 12 til 15 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.

Der er ikke behov for overvågning af 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

*Forebyggelse af VTE hos voksne patienter, der gennemgår planlagt hofteleds- eller knæledsalloplastik*

Det kliniske program for rivaroxaban har til formål at påvise rivaroxabans effekt på forebyggelsen af venøs tromboemboli (VTE), dvs. proksimal og distal dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) hos patienter, der gennemgår større ortopædkirurgiske indgreb i underekstremiteterne. Over 9.500 patienter (7.050, der fik foretaget hofteledsalloplastik, og 2.531, der fik foretaget knæledsalloplastik) deltog i kontrollerede, randomiserede, dobbeltblindede kliniske fase III-studier, også kaldet RECORD-programmet.

Der blev foretaget en sammenligning mellem indtagelse af 10 mg rivaroxaban en gang daglig tidligst 6 timer efter operationen og 40 mg enoxaparin givet en gang daglig, startende 12 timer før operationen.

I alle tre fase III-studier (se tabel 4) medførte indtagelsen af rivaroxaban en signifikant reduktion i den samlede forekomst af VTE (alle former for venografisk detekteret eller symptomatisk DVT, ikke-letal LE og dødsfald) og alvorlig VTE (proksimal DVT, ikke-letal PE og VTE-relateret dødsfald), som var de på forhånd specificerede primære og væsentligste sekundære effektendepunkter. Desuden var forekomsten af symptomatisk VTE (symptomatisk DVT, ikke-letal PE og VTE-relateret dødsfald) i alle tre studier lavere hos patienter, der blev behandlet med rivaroxaban, end hos patienter, der blev behandlet med enoxaparin.

I forbindelse med det overordnede sikkerhedsendepunkter, større blødning, blev der påvist sammenlignelige forekomster hos patienter, der blev behandlet med 10 mg rivaroxaban, og patienter, der blev behandlet med 40 mg enoxaparin.

**Tabel 4: Effekt- og sikkerhedsresultater fra kliniske fase III-studier**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **RECORD 1** | | | **RECORD 2** | | | **RECORD 3** | | |
| **Forsøgs- population** | **4.541 patienter, der fik foretaget hofteledsalloplastik** | | | **2.509 patienter, der fik foretaget hofteledsalloplastik** | | | **2.531 patienter, der fik foretaget knæledsalloplastik** | | |
| Behandlings- dosis og -varighed efter operationen | 10 mg rivaroxaban én gang dagligt  35 ± 4 dage | 40 mg enoxaparin én gang dagligt  35 ± 4  dage | p | 10 mg rivaro- xaban én gang dagligt 35 ± 4  dage | 40 mg enoxa-parin én gang dagligt  12 ± 2  dage | p | 10 mg rivaro- xaban én gang dagligt 12 ± 2  dage | 40 mg enoxa parin én gang dagligt  12 ± 2  dage | p |
| Samlet antal VTE’er | 18 (1,1 %) | 58 (3,7 %) | < 0,001 | 17 (2,0 %) | 81 (9,3 %) | < 0,001 | 79  (9,6 %) | 166 (18,9 %) | < 0,001 |
| Alvorlige VTE’er | 4 (0,2 %) | 33 (2,0 %) | < 0,001 | 6 (0,6 %) | 49 (5,1 %) | < 0,001 | 9 (1,0 %) | 24 (2,6 %) | 0,01 |
| Symptomatiske VTE’er | 6 (0,4 %) | 11 (0,7 %) |  | 3 (0,4 %) | 15 (1,7 %) |  | 8 (1,0 %) | 24 (2,7 %) |  |
| Større blødninger | 6 (0,3 %) | 2 (0,1 %) |  | 1 (0,1 %) | 1 (0,1 %) |  | 7 (0,6 %) | 6 (0,5 %) |  |

Analysen af de samlede resultater fra fase III-studierne understøttede de data, der blev indsamlet i de enkelte studier vedrørende en reduktion i det samlede antal VTE’er, alvorlige VTE’er og symptomatiske VTE’er med 10 mg rivaroxaban en gang daglig sammenlignet med 40 mg enoxaparin en gang daglig.

I tillæg til fase III-programmet RECORD er der efter godkendelsen gennemført et åbent ikke-interventionelt kohortestudie (XAMOS) med 17.413 patienter, der fik foretaget en større ortopædkirurgisk operation af hoften eller knæene, for at sammenligne rivaroxaban med andre farmakologiske tromboprofylakse-behandlinger (standardbehandlinger) i virkelige rammer. Symptomatisk VTE forekom hos 57 patienter (0,6 %) i rivaroxaban-gruppen (n = 8.778) og hos 88 patienter (1,0 %) i standardbehandlingsgruppen (n = 8.635; HR 0,63; 95 %-KI: 0,43 - 0,91; sikkerhedspopulation). Større blødning forekom hos 35 (0,4 %) og 29 (0,3 %) af patienterne i hhv. rivaroxaban-gruppen og standardbehandlings­gruppen (HR 1,10; 95 %-KI: 0,67 - 1,80). Resultaterne var således i overensstemmelse med resultaterne fra de pivotale randomiserede studier.

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

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

Mere end 12.800 patienter blev undersøgt i fire randomiserede kontrollerede kliniske fase III-studier (Einstein DVT, Einstein LE, Einstein Extension og Einstein Choice), og desuden blev der foretaget en foruddefineret samlet analyse af Einstein DVT og Einstein LE-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 LE (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 en gang daglig.

I Einstein LE blev 4.832 patienter med akut LE undersøgt for behandling af LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE. 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 en gang daglig.

I både Einstein DVT- og Einstein LE-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 til 3,0.

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

Einstein DVT, LE 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 LE. Det sekundære effektendepunkt var sammensat af recidiverende DVT, ikke-dødelig LE og død uanset årsag.

I Einstein Choice blev 3.396 patienter med bekræftet symptomatisk DVT og/eller LE, som havde gennemførte 6-12 måneders behandling med antikoagulantia, undersøgt for forebyggelse af dødelig LE eller ikke-dødelig symptomatisk recidiverende DVT eller LE. 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 en gang daglig og rivaroxaban 10 mg en gang daglig blev sammenlignet med 100 mg acetylsalicylsyre en gang daglig.

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

I DVT-studiet Einstein (se tabel 5) 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 5: Effekt- og sikkerhedsresultater fra fase III Einstein DVT

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Studiepopulation** | **3.449 patienter med symtomatisk akut dyb ventrombose** | |
| **Terapeutisk dosis og varighed** | **Rivaroxabana)**  **3, 6 eller 12 måneder**  **N=1.731** | **Enoxaparin/VKAb)**  **3, 6 eller 12 måneder**  **N=1.718** |
| Symptomatisk recidiverende VTE\* | 36  (2,1 %) | 51  (3,0 %) |
| Symptomatisk recidiverende LE | 20  (1,2 %) | 18  (1,0 %) |
| Symptomatisk recidiverende DVT | 14  (0,8 %) | 28  (1,6 %) |
| Symptomatisk LE og DVT | 1  (0,1 %) | 0 |
| Dødelig LE/død, hvor LE 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 %) |

1. Rivaroxaban 15 mg to gange daglig i tre uger efterfulgt af 20 mg en gang daglig
2. 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 LE-studiet (se tabel 6) 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 indenfor 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 rivaroxaban-gruppen (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 6: Effekt- og sikkerhedsresultater fra fase III Einstein PE

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Studiepopulation** | **4.832 patienter med akut symtomatisk PE** | |
| **Terapeutisk dosis og varighed** | **Rivaroxabana)**  **3, 6 eller 12 måneder N=2.419** | **Enoxaparin/VKAb)**  **3, 6 eller 12 måneder N=2.413** |
| Symptomatisk recidiverende VTE\* | 50  (2,1 %) | 44  (1,8 %) |
| Symptomatisk recidiverende LE | 23  (1,0 %) | 20  (0,8 %) |
| Symptomatisk recidiverende DVT | 18  (0,7 %) | 17  (0,7 %) |
| Symptomatisk PE og DVT | 0 | 2  (<0,1 %) |
| Dødelig LE/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 %) |

1. Rivaroxaban 15 mg to gange daglig i tre uger efterfulgt af 20 mg en gang daglig
2. 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 LE-studierne (se tabel 7).

**Tabel 7: Effekt- og sikkerhedsresultater fra samlet analyse af fase III Einstein DVT og Einstein PE**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Studiepopulation** | **8.281 patienter med akut symtomatisk DVT eller PE** | |
| **Terapeutisk dosis og varighed** | **Rivaroxabana)**  **3, 6 eller 12 måneder N=4.150** | **Enoxaparin/VKAb)**  **3, 6 eller 12 måneder**  **N=4.131** |
| Symptomatisk recidiverende VTE\* | 86  (2,1 %) | 95  (2,3 %) |
| Symptomatisk recidiverende LE | 43  (1,0 %) | 38  (0,9 %) |
| Symptomatisk recidiverende DVT | 32  (0,8 %) | 45  (1,1 %) |
| Symptomatisk LE og DVT | 1  (>0,1 %) | 2  (<0,1 %) |
| Dødelig LE/død hvor LE 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 en 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 8) 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 en 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 en gang daglig sammenlignet med placebo.

## Tabel 8: 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 måneder**  **N = 602** | **Placebo**  **6 eller 12 måneder**  **N = 594** |
| Symptomatisk recidiverende | 8 | 42 |
| VTE\* | (1,3 %) | (7,1 %) |
| Symptomatisk recidiverende LE | 2 | 13 |
| (0,3 %) | (2,2 %) |
| Symptomatisk recidiverende DVT | 5 | 31 |
| (0,8 %) | (5,2 %) |
| Dødelig LE/død, hvor LE | 1 | 1 |
| ikke kan udelukkes | (0,2 %) | (0,2 %) |
| Større blødninger | 4 | 0 |
| (0,7 %) | (0,0 %) |
| Klinisk relevant mindre blødning | 32 | 7 |
| (5,4 %) | (1,2 %) |

1. Rivaroxaban 20 mg en gang daglig

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

I Einstein Choice-studiet (se tabel 9) 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 en gang daglig sammenligneligt med 100 mg acetylsalicylsyre.

## Tabel 9: Effekt- og sikkerhedsresultater fra Einstein Choice fase III

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Studiepopulation** | **3.396 patienter fortsatte forebyggelse af recidiverende venøs tromboemboli** | | |
| **Terapeutisk dosis** | **Rivaroxaban 20 mg en gang daglig**  **N = 1.107** | **Rivaroxaban 10 mg**  **en gang daglig**  **N = 1.127** | **ASA 100 mg**  **en gang daglig**  **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 LE | 6  (0,5 %) | 6  (0,5 %) | 19  (1,7 %) |
| Symptomatisk recidiverende DVT | 9  (0,8 %) | 8  (0,7 %) | 30  (2,7 %) |
| Dødelig LE/død hvor LE 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 en gang daglig *vs.* ASA 100 mg en gang daglig; HR = 0,34 (0,20-0,59)

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

+ Rivaroxaban ""20 mg en gang daglig *vs*. ASA 100 mg en gang daglig; HR = 0,44 (0,27-0,71), p = 0,0009 (nominel)

++ Rivaroxaban ""10 mg en gang daglig *vs*. ASA 100 mg en gang daglig; 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 confoundingpåvirke 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

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med referenceproduktet der 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 indtagelsen af kapslen.

Den orale absorption af rivaroxaban er næsten fuldstændig, og den orale biotilgængelighed er høj (80 - 100 %) for 2,5 mg- og 10 mg rivaroxaban 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-kapsler kan tages sammen med eller uden mad.

Rivaroxabans farmakokinetik er tilnærmelsesvis lineær op til omkring 15 mg en gang daglig. Ved højere doser rivaroxaban vises en opløsningsbegrænset absorption med faldende biotillgængelighed og faldende absorptionsfrekvens ved øget dosis. Dette er tydeligere i fastende tilstand end efter indtagelse af føde. Variabiliteten i rivaroxabans farmakokinetik er moderat med en inter-individuel variabilitet (CV %), der ligger mellem 30 % og 40 %, bortset fra på operationsdagen og dagen efter, hvor variabiliteten i eksponering er høj (70 %).

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 fast lægemiddelform, 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 til maven undgås, da dette kan medføre reduceret absorption og rivaroxaban-eksponering.

Biotilgængeligheden (AUC og Cmax) var sammenlignelig mellem indholdet for Rivaroxaban "Zentiva" 20 mg kapsler drysset på og administreret med æblemos og referenceprodukt (Xarelto) 20 mg tablet, knust og administreret med æblemos.

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 af 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/t 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 til 9 timer hos unge og 11 til 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, afroamerikanske, latinamerikanske, japanske og kinesiske patienter, hvad angår rivaroxabans farmakokinetik og farmakodynamik.

*Nedsat leverfunktion*

Hos cirrosepatienter med let nedsat leverfunktion (klassificeret som Child-Pugh-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-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, som 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 svært (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 dialysabelt. Rivaroxaban bør ikke bruges 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 10 mg en gang daglig til forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE), var den geometriske middelkoncentration (90 % *prediction*-interval) 2-4 timer og ca. 24 timer efter administration henholdsvis 101 (7 - 273) og 14 (4 - 51) 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. Hos patienter var *baseline* faktor Xa og -PT påvirket af det kirurgiske indgreb, hvilket resulterede i en ændring i koncentration- PT-hældningen mellem dagen efter det kirurgiske indgreb og steady-state.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning for indikationen primær forebyggelse af VTE 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 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, som 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, som var toksiske for moderdyrene.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Kapslens indhold

Lactosemonohydrat

Cellulose, mikrokrystallinsk

Croscarmellosenatrium

Hypromellose

Natriumlaurilsulfat

Magnesiumstearat

Kapselskal

Gelatine

Titandioxid (E 171)

Gult jernoxid (E 172)

Rød jernoxid (E 172)

Sort jernoxid (E 172)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

PVC/PVdC/Alu blister: Opbevares under 30 °C.

Opbevares i den originale pakning for at beskytte mod fugt.

Alu/Alu blister: Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

De hårde kapsler er pakket i PVC/PVdC/Alu eller Alu/Alu blister.

Pakningsstørrelse: 5, 10, 15, 20, 30 og 100 hårde kapsler.

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.

*Åbning af kapsler*

Rivaroxaban kapsel kan suspenderes i 50 ml vand og administreres via en nasogastrisk sonde eller gastrisk ernæringssonde, 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 kapsler med 10 mg.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Zentiva, k.s.

U Kabelovny 130

102 37 Prag 10

Tjekkiet

**Repræsentant**

Zentiva Denmark ApS

Høffdingsvej 34

2500 Valby

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

69928

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. marts 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

30. maj 2024