

30. maj 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Rivaroxaban "Zentiva", hårde kapsler 20 mg**

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

33546

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Rivaroxaban "Zentiva"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver hård kapsel indeholder 20 mg rivaroxaban.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hver hård kapsel indeholder lactosemonohydrat svarende til 217 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Hårde kapsler

Hvidt til offwhitepulver fyldt i en kapsel af størrelse "0" (ca. 22 mm i længden) med mørkebrun uigennemsigtig hætte og krop.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Voksne

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med ikke-valvulær atrieflimren med én eller flere risikofaktorer som f.eks. kongestiv hjerteinsufficiens, hypertension, alder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidligere apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI/TIA).

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).

Pædiatrisk population

Behandling af venøs tromboemboli (VTE) og forebyggelse af recidiverende VTE hos børn og unge i alderen under 18 år, der vejer over 50 kg efter mindst 5 dage med indledende parenteral antikoagulationsbehandling.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

*Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne*

Den anbefalede dosis er 20 mg én gang daglig, hvilket samtidig er anbefalet maksimal dosis.

Behandling med Rivaroxaban "Zentiva" bør fortsættes langsigtet, forudsat fordelen ved forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli overstiger risikoen ved blødning (se pkt. 4.4).

Hvis patienten kommer til at springe en dosis Rivaroxaban "Zentiva" over, skal pågældende tage denne dosis øjeblikkeligt og fortsætte næste dag med den anbefalede daglige dosis. Patienten må ikke tage dobbelt dosis som erstatning for en oversprunget dosis.

*Behandling af DVT, behandling af LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne*

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 PE med 20 mg én gang dagligt.

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 én gang dagligt. Hos de patienter, hvor risikoen for recidiverende DVT eller LE anses for at være høj, f.eks. patienter med komplicerede comorbiditeter, eller patienter med recidiverende DVT eller LE 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 LE | 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 LE | Efter mindst 6 måneders behandling for DVT eller LE | 10 mg én gang dagligt eller 20 mg én gang dagligt | 10 mg eller 20 mg |

Hvis en dosis overspringes i den indledende behandlingsfase (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 én gang. Næste dag skal patienten fortsætte med den ordinerede dosering på 15 mg to gange daglig.

Hvis en dosis overspringes i den fortsatte behandlingsfase, 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.

*Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos børn og unge*

Behandling med Rivaroxaban ”Zentiva” hos børn og unge i alderen under 18 år skal påbegyndes efter mindst 5 dage af indledende parenteral antikoagulerende behandling (se pkt. 5.1).

Dosis for børn og unge beregnes baseret på legemsvægt.

* Legemsvægt på 50 kg eller derover:

en dosis på 20 mg rivaroxaban én gang dagligt anbefales. Dette er den maksimale daglige dosis.

* Legemsvægt fra 30 til 50 kg:

en dosis på 15 mg rivaroxaban én gang dagligt anbefales. Dette er den maksimale daglige dosis.

* For patienter med en legemsvægt mindre end 30 kg, henvises til produktresuméet for andre markedsførte lægemidler, der indeholder rivaroxaban i form af granulat til oral suspension.

Barnets vægt skal overvåges, og dosis skal regelmæssigt gennemgås. Dette for at sikre, at en terapeutisk dosis opretholdes. Dosisjusteringer bør kun foretages ved ændringer i kropsvægt. Behandlingen skal fortsættes i mindst 3 måneder hos børn og unge. Behandlingen kan forlænges op til 12 måneder, når det er klinisk indiceret. Der foreligger ingen data hos børn til at understøtte dosisreduktion efter 6 måneders behandling. Benefit/risk-forholdet ved fortsat behandling efter 3 måneder skal vurderes individuelt, under hensyntagen til risikoen for recidiverende trombose vs. den mulige blødningsrisiko.

Hvis der glemmes en dosis, skal den tages snarest muligt efter det opdages, men kun indenfor den samme dag. Hvis det ikke er muligt, skal patienten springe den glemte dosis over, og fortsætte med den næste dosis som ordineret. Patienten må ikke tage 2 doser som erstatning for den glemte dosis.

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

* Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli:

VKA-behandlingen seponeres, og Rivaroxaban "Zentiva"-behandlingen indledes, så snart INR (International Normalised Ratio)-værdien er ≤ 3,0.

* Behandling af DVT, LE og forebyggelse af recidiv hos voksne samt behandling af VTE og forebyggelse af recidiv hos pædiatriske patienter:

VKA-behandlingen seponeres, og Rivaroxaban "Zentiva"-behandlingen indledes, så snart INR ≤ 2,5.

Ved skift af patienter fra VKA til Rivaroxaban "Zentiva" vil der optræde en falsk stigning i INR-værdien efter indtagelse af Rivaroxaban "Zentiva". INR er ikke et pålideligt mål for rivaroxaban antikoagulerende aktivitet 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).

Pædiatriske patienter:

Børn, som skifter fra Rivaroxaban ”Zentiva” til VKA, skal fortsætte med Rivaroxaban ”Zentiva” i 48 timer efter den første dosis af VKA. Efter 2 dages sideløbende administration, skal der måles INR før den næste planlagte dosis af Rivaroxaban ”Zentiva”. Det tilrådes at fortsætte sideløbende administration af Rivaroxaban ”Zentiva” og VKA, indtil INR er ≥ 2,0. 24 timer efter seponering af Rivaroxaban ”Zentiva” er det atter muligt at foretage pålidelige INR-målinger (se ovenfor og pkt. 4.5).

*Skift fra parenterale antikoagulantia til Rivaroxaban "Zentiva"*

For voksne og pædiatriske 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*

Rivaroxaban "Zentiva" seponeres, og den første dosis af det parenterale antikoagulans administreres på tidspunktet for næste planlagte administration af Rivaroxaban "Zentiva".

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Voksne

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. Rivaroxaban "Zentiva" anbefales ikke 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 forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren er den anbefalede dosis 15 mg én gang daglig (se pkt. 5.2).
* Til behandling af DVT, behandling af LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE: 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 bør 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 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).

Pædiatrisk population

* Børn og unge med let nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate 50-80 ml/min/1,73 m2): ingen dosisjustering er nødvendig, baseret på data hos voksne og begrænsede data hos pædiatriske patienter (se pkt. 5.2).
* Børn og unge med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 50 ml/min/1,73 m2): Rivaroxaban bør ikke anvendes, da der ikke foreligger kliniske data (se pkt. 4.4).

*Nedsat leverfunktion*

Rivaroxaban "Zentiva" 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). Der foreligger ingen kliniske data for børn med nedsat leverfunktion.

*Ældre population*

Ingen dosisjustering (se pkt. 5.2).

*Legemsvægt*

Ingen dosisjustering for voksne (se pkt. 5.2).

For pædiatriske patienter bestemmes dosis på basis af legemsvægten.

*Køn*

Ingen dosisjustering (se pkt. 5.2).

*Patienter, der skal kardioverteres*

Behandling med Rivaroxaban "Zentiva" kan initieres eller fortsættes hos patienter, der får behov for kardiovertering. For så vidt angår transøsofageal ekkokardiografi (TEE)-guidet kardiovertering hos patienter, der ikke tidligere er behandlet med antikoagulantia, skal Rivaroxaban "Zentiva"-behandlingen startes mindst 4 timer før kardioverteringen for at sikre tilstrækkelig antikoagulation (se pkt. 5.1 og 5.2). For alle patienters vedkommende skal det så vidt muligt inden kardioverteringen bekræftes, at patienten har taget Rivaroxaban "Zentiva" som foreskrevet. Beslutning om iværksættelse af behandling og behandlingsvarighed skal træffes under hensyntagen til de fastlagte anbefalinger vedrørende antikoagulerende behandling hos patienter, der skal kardioverteres.

*Patienter med ikke-valvulær atrieflimren, som gennemgår PCI (perkutan koronar intervention) med indsat stent*

Der er begrænset erfaring med en reduceret dosis på 15 mg Rivaroxaban "Zentiva" én gang daglig (eller 10 mg Rivaroxaban "Zentiva" én gang daglig hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion [kreatininclearance 30-49 ml/min]) i tillæg til en P2Y12-hæmmer i maksimalt 12 måneder hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren, som kræver oral antikoagulation og som gennemgår PCI med indsat stent (se pkt. 4.4 og 5.1).

*Pædiatrisk population*

Rivaroxaban sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er ikke klarlagt for indikationen forebyggelse af apopleksi og systemisk embolisme hos patienter med non-valvulær atrieflimmer. Der foreligger ingen data. Derfor bør det ikke anvendes til børn under 18 år for andre indikationer end behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE.

Administration

Voksne

Rivaroxaban "Zentiva" er til oral anvendelse.

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

*Spild af kapsler*

Til patienter, der ikke er i stand til at sluge hele kapsler, kan indholdet af Rivaroxaban "Zentiva" kapsel administreres oralt ved at blande den med vand eller æblemos umiddelbart før indtagelse. Administration af indholdet af Rivaroxaban "Zentiva" 15 mg eller 20 mg hårde kapsler skal straks efterfølges af mad.

Indholdet af drysset Rivaroxaban "Zentiva"-kapsel kan også gives via en mavesonde (se pkt. 5.2 og 6.6).

Børn og unge, der vejer over 50 kg

Rivaroxaban ”Zentiva” er til oral anvendelse.

Patienten skal rådes til at sluge kapslen sammen med væske. Den bør også tages sammen med mad (se pkt. 5.2). Kapslerne skal tages med ca. 24 timers mellemrum.

I tilfælde af, at patienten umiddelbart spytter dosen ud eller kaster op inden for 30 minutter efter indtagelse, skal der gives en ny dosis. Hvis patienten imidlertid kaster op mere end 30 minutter efter dosen, må dosen ikke administreres igen, og den næste dosis skal tages som planlagt. Indholdet af kapslen må ikke tømmes i forsøget på at give en brøkdel af en kapseldosis.

*Åbning af kapsler*

For patienter, som ikke er i stand til at sluge hele kapsler, bør der anvendes andre markedsførte lægemidler, der indeholder rivaroxaban granulat til oral suspension.

Hvis den orale suspension ikke umiddelbart er tilgængelig, når dosis på 20 mg rivaroxaban ordineres, kan dette gives ved at tømme indholdet af 20 mg kapsel, og blande den med vand eller æblemos umiddelbart før brug og administrere oralt.

Indholdet af Rivaroxaban "Zentiva"-kapsel kan også gives via en nasogastrisk sonde eller gastrisk ernæringssonde (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 antikoagulantionsbehandling (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 "Zentiva", overvåges nøje for tegn på blødning. I tilfælde med øget risiko for blødning bør Rivaroxaban "Zentiva" 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 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).

Pædiatrisk population

Der er begrænsede data hos børn med cerebralvene- og sinustrombose, som har en CNS-infektion (se pkt. 5.1). Risikoen for blødning bør nøje vurderes før og under behandling med rivaroxaban.

Nedsat nyrefunktion

Hos voksne 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 bruges med forsigtighed til 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" skal anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion, når de samtidig får andre lægemidler, som øger plasmakoncentrationen af rivaroxaban (se pkt. 4.5). Rivaroxaban ”Zentiva” bør ikke anvendes til børn og unge med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 50 ml/min/1,73 m2), da der ikke foreligger nogen kliniske data.

Interaktion med andre lægemidler

Rivaroxaban "Zentiva" 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 foreligger ingen kliniske data for børn, der samtidig får systemisk behandling med stærke CYP 3A4 og P-gp hæmmere(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 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 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 gastroøsefageal 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.

Patienter med ikke-valvulær atrieflimren, som gennemgår PCI med indsat stent

Der foreligger kliniske data fra et interventionsstudie med det primære formål at vurdere sikkerheden hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren, som gennemgår PCI med indsat stent. Data for virkningen hos denne patientgruppe er begrænsede (se pkt. 4.2 og 5.1). Der foreligger ingen data for sådanne patienter med apopleksi/transitorisk iskæmisk attak (TIA) i anamnesen.

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 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 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 og tidspunktet skal opvejes mod hvor akut en diagnostisk procedure er.

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 voksne 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. Der foreligger ingen data vedrørende timingen af indsættelsen eller fjernelsen af neuraksialt kateter hos børn, mens de får rivaroxaban. I sådanne tilfælde seponeres rivaroxaban, og en kortvarende parenteral antikoagulant overvejes.

Dosisanbefaling før og efter invasive indgreb og kirurgi

Hvis der er behov for invasive indgreb eller kirurgi, skal Rivaroxaban "Zentiva" 20 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.

Hjælpestoffer

Rivaroxaban ”Zentiva” 20 mg indeholder lactose og natrium.

Derfor bør det ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerance, en særlig form for hereditær lactasemangel (Lapp Lactase Deficiency) 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**

Omfanget af interaktioner hos den pædiatriske population er ukendt. De nedenfor nævnte interaktionsdata er indhentet hos voksne, og advarslerne i pkt. 4.4 skal overvejes for den pædiatriske population.

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 "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 én af rivaroxabans udskillelsesveje, enten CYP3A4 eller P-gp, forventes kun at øge plasmakoncentrationen af rivaroxaban i mindre udstræknng. 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 til 3,0) til rivaroxaban (20 mg) eller fra rivaroxaban (20 mg) til warfarin (INR 2,0 til 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.

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 "Zentiva" 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 "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 "Zentiva" 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 (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 hos voksne og pædiatriske patienter**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Indikation** | **Alle 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 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

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 1 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 anafylatisk 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** | | | | | |
| 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,  antikoagulantiarelat eret nefropat |
| **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 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 "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 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.

Pædiatrisk population

*Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE*

Sikkerhedsvurderingen hos børn og unge er baseret på sikkerhedsdata fra to fase II og et fase III åbne, aktivt kontrollerede studier hos pædiatriske patienter fra fødslen til under 18 år. Sikkerhedsfundene var generelt sammenlignelige mellem rivaroxaban og komparatoren i de forskellige pædiatriske aldersgrupper. Samlet svarede sikkerhedsprofilen hos 412 børn og unge behandlet med rivaroxaban til den observerede profil hos den voksne population, og den var konsistent i alle delgrupperne for alder, selvom vurderingen er begrænset af det lille antal patienter. Hos pædiatriske patienter blev hovedpine (meget almindelig, 16,7 %), feber (meget almindelig, 11,7 %), epistaxis (meget almindelig, 11,2 %), opkastning (meget almindelig, 10,7 %), takykardi (almindelig, 1,5 %), forhøjet bilirubin (almindelig, 1,5 %) og forhøjet bilirubin, konjugeret (ikke almindelig, 0,7 %) rapporteret hyppigere, sammenlignet med voksne. I overensstemmelse med den voksne population blev menoragi observeret hos 6,6 % (almindelig) af unge kvinder efter menarche. Trombocytopeni, observeret ved erfaring efter markedsføring hos den voksne population, var almindelig (4,6 %) i pædiatriske kliniske studier. Bivirkninger hos pædiatriske patienter var primært af let til moderat sværhedsgrad.

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**

Hos voksne er der 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"). Der er begrænsede tilgængelige data for børn. 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 hos voksne, men der foreligger imidlertid ingen data ved supraterapeutiske doser hos børn.

Der findes en specifik antidot (andexanet alfa), der antagoniserer rivaroxabans farmakodynamiske virkning for voksne, men ikke klarlagt for børn (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 hos voksne. Halveringstiden hos børn, estimeret ved populationsfarmakokinetiske modelleringstiltag er kortere (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 voksne og børn, 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 ingen erfaring om brugen af disse stoffer hos børn, 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 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 kapselindtagelse (dvs. på tidspunktet for maksimal effekt) for 15 mg rivaroxaban to gange daglig 17 til 32 sek. og for 20 mg rivaroxaban én gang daglig 15 til 30 sek. Ved dalniveau (8-16 timer efter tabletindtagelse) var 5/95-percentilerne for 15 mg to gange daglig fra 14 til 24 sek. og for 20 mg én gang daglig (18-30 timer efter tabletindtagelsen) fra 13 til 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 kapselindtagelse (dvs. på tidspunktet for maksimal effekt) hos patienter behandlet med 20 mg én gang daglig fra 14 til 40 sek., og hos patienter med moderat nyreinsufficiens behandlet med 15 mg én gang daglig fra 10 til 50 sek. Ved dalniveau (16-36 timer efter tabletindtagelse) var 5/95 percentilerne hos patienter behandlet med 20 mg én gang daglig fra 12 til 26 sek., og hos patienter med moderat nyreinsufficiens behandlet med 15 mg én gang daglig fra 12 til 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).

Pædiatrisk population

PT- (neoplastin-reagens), aPTT- og anti-Xa-analyse (med en kalibreret kvantitativ test) viser en tæt korrelation med plasmakoncentrationerne hos børn. Korrelationen mellem anti-Xa til plasmakoncentrationer er linær, med en hældning nær 1. Individuelle afvigelser med højere eller lavere anti-Xa-værdier, sammenlignet med de tilsvarende plasmakoncentrationer, kan opstå. Der er ikke behov for rutinemæssig overvågning af koagulationsparametrene i løbet af den kliniske behandling med rivaroxaban. Hvis det er klinisk indiceret, kan rivaroxabankoncentrationer måles ved kalibrerede kvantitative anti-faktor Xa-tests i mikrog/l (se tabel 13 i pkt. 5.2 for intervaller for observerede plasmakoncentrationer af rivaroxaban hos børn). Den nedre kvantificeringsgrænse skal overvejes, når der anvendes anti-Xa-tests til at kvantificere plasmakoncentrationerne af rivaroxaban hos børn. Der er ikke klarlagt en tærskelværdi for virknings- og sikkerhedshændelser.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren*

Det kliniske rivaroxaban program var udformet med henblik på at påvise effekten af rivaroxaban til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren.

I det centrale dobbeltblindstudie ROCKET AF blev 14.264 patienter udvalgt til enten rivaroxaban 20 mg én gang daglig (15 mg én gang daglig for patienter med kreatininclearance 30-49 ml/min) eller warfarin titreret til en INR på 2,5 (behandlingsinterval 2,0-3,0). Mediantiden for behandlingen var 19 måneder, og den samlede varighed af behandlingen var op til 41 måneder.

34,9 % af patienterne blev behandlet med acetylsalicylsyre, mens 11,4 % blev behandlet med klasse- III-antiarytmika, herunder amiodaron.

Rivaroxaban var ikke ringere end warfarin med hensyn til det sammensatte primære endepunkt for apopleksi og systemisk non-CNS-emboli. I per protokol-populationen under behandling forekom apopleksi eller systemisk emboli hos 188 patienter på rivaroxaban (1,71 % pr. år) og 241 på warfarin (2,16 % pr. år) (HR 0,79; 95 % KI, 0,66–0,96; p<0,001 for non-inferioritet). Hos alle randomiserede patienter, der var blevet analyseret med hensyn til ITT (Intention to treat), forekom primære hændelser hos 269 på rivaroxaban (2,12 % pr. år) og 306 på warfarin (2,42 % pr. år) (HR 0,88; 95 % KI, 0,74–1,03; p < 0,001 for non-inferioritet; p=0,117 for superioritet).   
Resultaterne for de sekundære endepunkter testet hierarkisk i ITT-analysen vises i tabel 4.

Hos patienterne i warfarin-gruppen var INR-værdierne inden for det terapeutiske område (2,0-3,0) som middelværdi 55 % af tiden (median 58 %; interkvartilt område 43-71). Der var ingen forskel i virkningen af rivaroxaban ved forskellige center-niveauer for TTR (Time in Target INR Range (tid i terapeutisk område) på 2,0-3,0) i de lige store kvartiler (p = 0,74 for interaktion). I den højeste kvartil i henhold til center var *hazard* ratio (HR) for rivaroxaban i forhold til warfarin 0,74 (95 % KI, 0,49-1,12).   
Frekvenserne af det primære sikkerhedsendepunkt (større og mindre klinisk relevante blødninger) var ens for de to behandlingsgrupper (se tabel 5).

**Tabel 4: Virkningsresultater af ROCKET AF fase III**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Studiepopulation** | **ITT-analyser af virkningen hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren** | | |
| **Terapeutisk dosis** | **Rivaroxaban**  **20 mg én gang daglig (15 mg én gang daglig for patienter med moderat nedsat nyrefunktion)** | **Warfarin**  **titreret til en mål-INR på 2,5 (behandlingsinterval 2,0-3,0)**  **Frekvens (per 100 patient-år)** | **HR (95 % KI)**  **p-værdi, test for superioritet** |
| Apopleksi og systemisk  non-CNS-emboli | 269  (2,12) | 306  (2,42) | 0,88  (0,74 - 1,03)  0,117 |
| Apopleksi, systemisk  non-CNS-emboli og vaskulær død | 572  (4,51) | 609  (4,81) | 0.94  (0,84 - 1,05)  0,265 |
| Apopleksi, systemisk  non-CNS-emboli, vaskulær død og myokardieinfarkt | 659  (5,24) | 709  (5,65) | 0,93  (0,83 - 1,03)  0,158 |
| Apopleksi | 253  (1,99) | 281  (2,22) | 0,90  (0,76 - 1,07)  0,221 |
| Systemisk non-CNS- emboli | 20  (0,16) | 27  (0,21) | 0,74  (0,42 - 1,32)  0,308 |
| Myokardieinfarkt | 130  (1,02) | 142  (1,11) | 0,91  (0,72 - 1,16)  0,464 |

**Tabel 5: Sikkerhedsresultater af ROCKET AF fase III**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Studiepopulation** | **Patienter med ikke-valvulær atrieflimren a)** | | |
| **Terapeutisk dosis** | **Rivaroxaban**  **20 mg én gang daglig (15 mg én gang daglig for patienter med moderat nedsat nyrefunktion)**  **Frekvens (per 100 patient-år)** | **Warfarin**  **Titreret til en INR på 2,5 (behandlingsinterval 2,0-**  **3,0)**  **Frekvens (per 100 patient-år)** | **HR (95 % KI)**  **p-værdi** |
| Større og mindre klinisk | 1.475 | 1.449 | 1,03 (0,96-1,11) |
| relevante blødninger | (14,91) | (14,52) | 0,442 |
| Større blødninger | 395  (3,60) | 386  (3,45) | 1,04 (0,90-1,20)  0,576 |
| Død som følge af | 27 | 55 | 0,50 (0,31-0,79) |
| blødning\* | (0,24) | (0,48) | 0,003 |
| Kritisk organblødning\* | 91  (0,82) | 133  (1,18) | 0,69 (0,53-0,91)  0,007 |
| Intrakraniel blødning\* | 55 | 84 | 0,67 (0,47-0,93) |
| (0,49) | (0,74) | 0,019 |
| Hæmoglobin-infusion\* | 305  (2,77) | 254  (2,26) | 1,22 (1,03-1,44)  0,019 |
| Transfusion af 2 eller | 183 | 149 | 1,25 (1,01-1,55) |
| flere enheder pakkede | (1,65) | (1,32) | 0,044 |
| røde blodceller eller |
| helblod\* |
| Mindre klinisk relevante | 1,185 | 1,151 | 1,04 (0,96-1,13) |
| Blødninger | (11,80) | (11,37) | 0,345 |
| Død uanset årsag | 208  (1,87) | 250  (2,21) | 0,85 (0,70 – 1,02)  0,073 |

a Sikkerhedspopulation, ved behandling

\* Nominelt signifikant

Ud over fase III-studiet ROCKET AF er der efter godkendelse gennemført et åbent, prospektivt, ikke- interventions-kohortestudie med en enkelt arm (XANTUS) med central evaluering af resultaterne, herunder tromboemboliske hændelser og alvorlige blødninger. 6.785 patienter med ikke-valvulær atrieflimren blev inkluderet til behandling for at forebygge apopleksi og systemisk non-CNS-emboli efter klinisk praksis. Både den gennemsnitlige CHADS2- og HAS-BLED-score var 2,0 i XANTUS sammenholdt med en gennemsnitlig CHADS2- og HAS-BLED-score på henholdsvis 3,5 og 2,8 i ROCKET AF. Alvorlige blødninger sås med en hyppighed på 2,1 pr. 100 patientår. Blødning resulterende i død blev rapporteret med en hyppighed på 0,2 pr. 100 patientår og intrakraniel blødning med en hyppighed på 0,4 pr. 100 patientår. Apopleksi eller systemisk non-CNS-emboli blev rapporteret med en hyppighed på 0,8 pr. 100 patientår.

Disse resultater ved klinisk praksis er konsistente med den etablerede sikkerhedsprofil ved denne indikation.

I et ikke-interventionsstudie efter godkendelsen med flere end 162.000 patienter fra fire lande blev rivaroxaban ordineret til forebyggelse af apopleksi og systemisk embolisme hos patienter med nonvalvulær atrieflimren. Hændelsesraten for iskæmisk apopleksi var 0,70 (95 % KI 0,44 - 1,13) pr. 100 patientår. Blødning, der førte til indlæggelse, forekom med hændelsesrater pr. 100 patientår på 0,43 (95 % KI 0,31 - 0,59) for intrakraniel blødning, 1,04 (95 % KI 0,65 - 1,66) for gastrointestinal blødning, 0,41 (95 % KI 0,31 - 0,53) for urogenital blødning og 0,40 (95 % KI 0,25 - 0,65) for anden blødning.

*Patienter, der skal kardioverteres*

Et prospektivt, randomiseret, åbent, eksploratorisk multicenterstudie med blindet endepunktsevaluering (X-VERT) blev gennemført hos 1.504 patienter (der var naive for oral antikoagulantia eller tidligere behandlede) med non-valvulær atrieflimren, som skulle have foretaget kardiovertering, for at sammenligne rivaroxaban med dosistilpasset VKA (randomiseret 2:1) i forhold til forebyggelse af kardiovaskulære hændelser. Der blev anvendt en TEE-guidet (1-5 dages førbehandling) eller konventionel (mindst tre ugers førbehandling) kardioverteringsstrategi. Det primære effektmål (enhver forekomst af apopleksi, transitorisk iskæmisk attak, ikke-CNS systemisk emboli, myokardieinfarkt (MI) og kardiovaskulær død) forekom hos 5 (0,5 %) patienter i rivaroxaban-gruppen (n = 978) og hos 5 (1,0 %) patienter i VKA-gruppen (n = 492; RR 0,50; 95 % KI 0,15-1,73; modificeret ITT-population). Det primære sikkerhedsmål (større blødning) forekom hos 6 (0,6 %) og 4 (0,8 %) patienter i hhv. rivaroxaban-gruppen (n = 988) og VKA-gruppen (n = 499) (RR 0,76; 95 % KI 0,21-2,67; sikkerhedspopulation). Dette eksploratoriske studie viste sammenlignelig virkning og sikkerhed mellem rivaroxaban- og VKA-grupperne i forhold til kardiovertering.

*Patienter med ikke-valvulær atrieflimren, som gennemgår PCI med indsat stent*

Et randomiseret, åbent, multicenterstudie (PIONEER AF-PCI) blev gennemført hos 2.124 patienter med ikke-valvulær atrieflimren, som gennemgik PCI med indsat stent mod primær aterosklerotisk sygdom for at sammenligne sikkerheden af to rivaroxaban-programmer og ét VKA-program.

Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1:1 til 12 måneders behandling i alt. Patienter med apopleksi eller TIA i anamnesen blev ekskluderet.

Gruppe 1 fik rivaroxaban 15 mg én gang daglig (10 mg én gang daglig hos patienter med kreatininclearance 30-49 ml/min) plus en P2Y12-hæmmer. Gruppe 2 fik rivaroxaban 2,5 mg to gange daglig plus DAPT (dobbelt antitrombotisk behandling, f.eks. clopidogrel 75 mg [eller alternativt P2Y12-hæmmer] plus lavdosis acetylsalicylsyre [ASA]) i 1, 6 eller 12 måneder efterfulgt af rivaroxaban 15 mg (eller 10 mg hos patienter med kreatininclearance 30-49 ml/min) én gang daglig plus lavdosis ASA. Gruppe 3 fik dosisjusteret VKA plus DAPT i 1, 6 eller 12 måneder efterfulgt af dosisjusteret VKA plus lavdosis ASA.

Det primære sikkerhedsendepunkt, klinisk signifikante blødningshændelser, forekom hos henholdsvis 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) og 167 (24,0 %) patienter i gruppe 1, gruppe 2 og gruppe 3 (henholdsvis HR 0,59; 95 % KI 0,47-0,76; p<0,001 og HR 0,63; 95 % KI 0,50-0,80; p<0,001). Det sekundære endepunkt (sammensat af kardiovaskulære hændelser, CV-død, myokardieinfarkt [MI] eller apopleksi) forekom hos henholdsvis 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) og 36 (5,2 %) patienter i gruppe 1, gruppe 2 og gruppe 3. Hvert behandlingsprogram med rivaroxaban viste en signifikant reduktion af klinisk signifikante blødningshændelser sammenlignet med behandlingsprogrammet med VKA hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren, som gennemgik en PCI med indsat stent.

Det primære formål ved PIONEER AF-PCI var at vurdere sikkerheden. Data for virkningen (inklusive tromboemboliske hændelser) hos denne patientgruppe er begrænsede.

*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 én 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 LE 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 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 til 12 måneder for patienter, der havde gennemført 6 eller 12 måneders behandling for venøs tromboli afhængigt af investigators kliniske vurdering. Rivaroxaban 20 mg én 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 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 6) blev rivaroxaban påvist at være non-inferiørt sammenlignet med enoxaparin/VKA med hensyn til det primære effektendepunkt (p < 0,0001 (test for non-inferioritet), 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 ratio 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 6: 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 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 %) |

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 LE-studiet (se tabel 7) 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 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 7: Effekt- og sikkerhedsresultater fra fase III Einstein LE**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Studiepopulation** | **4 832 patienter med akut symptomatisk LE** | |
| **Terapeutisk dosis og varighed** | **Rivaroxaban a)**  **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 LE og DVT | 0 | 2  (<0,1 %) |
| Dødelig LE/Død, hvor LE 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 8).

**Tabel 8: Effekt- og sikkerhedsresultater fra samlet analyse af fase III Einstein DVT og Einstein LE**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Studiepopulation** | **8 281 patienter med akut symptomatisk DVT eller LE** | |
| **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 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 9) 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 9: 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 VTE\* | 8  (1,3 %) | 42  (7,1 %) |
| Symptomatisk recidiverende LE | 2  (0,3 %) | 13  (2,2 %) |
| Symptomatisk recidiverende DVT | 5  (0,8 %) | 31  (5,2 %) |
| Dødelig LE eller død, hvor LE 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 10) 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 10: 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** | **Rivaroxaban 10 mg én gang dagligt** | **ASA 100 mg én gang dagligt** |
| 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 (0,0 %) | 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 117 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.

Pædiatrisk population

*Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter*

I alt 727 børn med bekræftet akut VTE, hvoraf 528 fik rivaroxaban, blev undersøgt i 6 åbne, pædiatriske multicenterstudier. Legemsvægtjusteret dosering hos patienter fra fødslen til under 18 år førte til en rivaroxaban-eksponering svarende til den, der blev observeret hos voksne patienter med DVT i behandling med rivaroxaban 20 mg én gang dagligt, bekræftet i fase III-studiet (se pkt. 5.2).

EINSTEIN Junior fase III-studiet var et randomiseret, aktivt kontrolleret, åbent, klinisk multicenterstudie hos 500 pædiatriske patienter (fra fødslen til < 18 år) med bekræftet akut VTE.

Der var 276 børn in alderen 12 til < 18 år, 101 børn i alderen 6 til < 12 år, 69 børn i alderen 2 til < 6 år og 54 børn i alderen < 2 år.

Indeks-VTE blev klassificeret som enten centralvenekateter-relateret VTE (CVK-VTE, 90/335 patienter i rivaroxaban-gruppen, 37/165 patienter i komparator-gruppen), cerebralvene- og sinustrombose (CVST; 74/335 patienter i rivaroxaban-gruppen, 43/165 patienter i komparatorgruppen), og alle andre, herunder DVT og PE (non-CVK-VTE, 171/335 patienter i rivaroxabangruppen, 85/165 patienter i komparator-gruppen). Den mest almindelige præsentation af indekstrombose hos børn i alderen 12 til < 18 år var non-CVK-VTE hos 211 (76,4 %). Hos børn i alderen 6 til < 12 år og i alderen 2 til < 6 år var det CVST hos hhv. 48 (47,5 %) og 35 (50,7 %), og hos børn i alderen < 2 år var det CVK-VTE hos 37 (68,5 %). Der var ingen børn < 6 måneder med CVST i rivaroxaban-gruppen. 22 af patienterne med CVST havde en CNS-infektion (13 patienter hos rivaroxaban-gruppen og 9 patienter hos komparator-gruppen.

VTE blev provokeret af vedvarende, forbigående eller både vedvarende og forbigående risikofaktorer hos 438 (87,6 %) børn.

Patienterne fik indledende behandling med terapeutiske doser af UFH, LMH eller fondaparinux i mindst 5 dage, og de blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få enten legemsvægtjusterede doser af rivaroxaban eller komparatorgruppen (hepariner, VKA) i en primær studiebehandlingsperiode på 3 måneder (1 måned for børn < 2 år med CVK-VTE). Ved slutningen af den primære studiebehandlingsperiode, blev den billeddiagnostiske test, der blev taget ved baseline, gentaget hvis det var klinisk muligt. Studiebehandlingen kunne på dette tidspunkt stoppes, eller efter investigatorens skøn fortsættes i op til 12 måneder (for børn < 2 år med CVK-VTE op til 3 måneder) i alt.

Det primære udfald for effekt var symptomatisk recidiverende VTE. Det primære sikkerhedsudfald var sammensætningen af større blødning og klinisk relevant ikke-større blødning (clinically relevant non-major bleeding, CRNMB). Alle effekt- og sikkerhedsudfald blev centralt bedømt af en uafhængig komité, der var blindet hvad angik tildeling af behandling. Resultaterne for effekt og sikkerhed vises i tabel 11 og 12 nedenfor.

Recidiverende VTE opstod i rivaroxaban-gruppen hos 4 ud af 335 patienter, og hos komparatorgruppen hos 5 ud af 165 patienter. Sammensætningen af større blødning og CRNMB blev rapporteret hos 10 ud af 329 patienter (3%) i behandling med rivaroxaban, og hos 3 ud af 162 patienter (1,9%) i behandling med komparator. Netto klinisk benefit (symptomatisk recidiverende VTE plus større blødningshændelser) blev rapporteret i rivaroxaban-gruppen hos 4 ud af 335 patienter, og i komparatorgruppen hos 7 ud af 165 patienter. Normaliseringen af trombebyrden på den gentagne billeddiagnostik forekom hos 128 ud af 335 patienter med behandling med Rivaroxaban Accord, og hos 43 ud af 165 patienter i komparatorgruppen. Disse fund var generelt sammenlignelige blandt aldersgrupperne. Der var 119 (36,2 %) børn med behandlingsrelaterede blødninger i rivaroxabangruppen og 45 (27,8 %) børn i komparator-gruppen.

**Tabel 11: Virkningsresultater ved slutningen af den primære behandlingsperiode**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Hændelse** | **Rivaroxaban**  **N=335\*** | **Komparator**  **N=165\*** |
| Recidiverende VTE (primært virkningsudfald) | 4  (1,2 %, 95 % CI  0,4 % - 3,0 %) | 5  (3,0 %, 95 % CI  1,2 % - 6,6 %) |
| Sammensat: Symptomatisk recidiverende VTE  + asymptomatisk forværring ved gentagen billeddiagnostik | 5  (1,5 %, 95 % CI  0,6 % - 3,4 %) | 6  (3,6 %, 95 % CI  1,6 % - 7,6 %) |
| Sammensat: Symptomatisk recidiverende VTE  + asymptomatisk forværring + ingen ændring på gentagen billeddiagnostik | 21  (6,3 %, 95 % CI  4,0 % - 9,2 %) | 19  (11,5 %, 95 %  CI 7,3 % - 17,4 %) |
| Normalisering på gentagen billeddiagnostik | 128  (38,2 %, 95 % CI  33,0 % - 43,5 %) | 43  (26,1 %, 95 %  CI 19,8 % - 33,0%) |
| Sammensat: Symptomatisk recidiverende VTE  + større blødning (netto klinisk fordel) | 4  (1,2 %, 95 % CI  0,4 % - 3,0 %) | 7  (4,2 %, 95 % CI  2,0 % - 8,4 %) |
| Dødelig eller ikke-dødelig lungeemboli | 1  (0,3 %, 95 % CI  0,0 % - 1,6 %) | 1  (0,6 %, 95 % CI  0,0 % - 3,1 %) |

\*FAS= fuldstændigt analysesæt, alle børn, der blev randomiseret

**Tabel 12: Sikkerhedsresultater ved slutningen af den primære behandlingsperiode**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
|  | **Rivaroxaban**  **N=329\*** | **Komparator N=162\*** |
| Sammensat: Større blødning + CRNMB (primært sikkerhedsudfald) | 10  (3,0 %, 95 % CI  1,6 % - 5,5 %) | 3  (1,9 %, 95 % CI  0,5 % - 5,3 %) |
| Større blødning | 0  (0,0 %, 95 % CI  0,0 % - 1,1 %) | 2  (1,2 %, 95 % CI  0,2 % - 4,3 %) |
| Behandlingsrelaterede blødninger | 119 (36,2 %) | 45 (27,8 %) |

\*SAF= sikkerhedsanalysesæt, alle børn, der blev randomiseret, og fik mindst 1 dosis af studielægemidlet

Virknings- og sikkerhedsprofilen for rivaroxaban var stort set sammenlignelig mellem den pædiatriske VTE-population og den voksne DVT/LE-population. Dog var andelen af patienter med blødning højere hos den pædiatriske VTE-population sammenlignet med den voksne DVT/LE-population.

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, som indeholder rivaroxaban i alle undergrupper af den pædiatriske population ved forebyggelse af tromboemboliske hændelser (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

De følgende oplysninger er baseret på data indhentet fra voksne.

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

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.

Som følge af den begrænsede absorption konstateredes en oral biotilgængelighed på 66 % for rivaroxaban 20 mg under fastende betingelser. Når rivaroxaban 20 mg tages sammen med mad, iagttages en forøgelse af middel-AUC på 39 % sammenlignet med indtagelse under fastende betingelser, hvilket er et tegn på næsten fuldstændig absorption og stor oral biotilgængelighed. Rivaroxaban 15 mg- og 20 mg-kapsler 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 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 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 for mavesækken undgås, da dette kan medføre reduceret absorption og relateret 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.

*Pædiatrisk population*

Børn fik rivaroxaban-fast lægemiddelform eller oral suspension under eller kort tid efter de blev madet eller indtog mad, og med en typisk serveringsstørrelse af væske for at sikre en pålidelig dosering hos børn. Som for voksne absorberes rivaroxaban nemt hos børn efter oral administration af fast lægemiddelform eller granulat til oral suspension. Der blev ikke observeret nogen forskel i absorptionshastighed eller i absorptionsgraden mellem fast lægemiddelform og formuleringen granulat til oral suspension. Der foreligger ingen farmakokinetiske data efter intravenøs administration hos børn, så den absolutte biotilgængelighed af rivaroxaban hos børn er ukendt. Der blev fundet en reduktion i relativ biotilgængelig for stigende doser (i mg/kg legemsvægt), hvilket tyder på absorptionsbegrænsninger for højere doser, selv når det tages sammen med mad. Rivaroxaban 20 mg kapsler skal tages, når børnene mades eller indtager mad (se pkt. 4.2).

Fordeling

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

*Pædiatrisk population*

Der foreligger ingen data for plasmaproteinbindingen af rivaroxaban specifikt for børn. Der foreligger ingen farmakokinetiske data efter intravenøs administration af rivaroxaban til børn. Vss, estimeret via populationsfarmakokinetisk modellering hos børn (aldersinterval 0 til < 18 år) efter oral administration af rivaroxaban afhænger af legemsvægten, og kan beskrives med en allometrisk funktion, med et gennemsnit på 113 l for en person med en legemsvægt på 82,8 kg.

Biotransformation og elimination

Hos voksne nedbrydes ca. 2/3 af den administrerede rivaroxabandosis 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/timer, 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.

*Pædiatrisk population*

Der foreligger ingen metabolismedata specifikke for børn. Der foreligger ingen farmakokinetiske data efter intravenøs administration af rivaroxaban til børn. CL, estimeret via populationsfarmakokinetisk modellering hos børn (aldersinterval 0 til < 18 år) efter oral administration af rivaroxaban afhænger af legemsvægten, og kan beskrives med en allometrisk funktion, med et gennemsnit på 8 l/t for en person med en legemsvægt på 82,8 kg. De geometriske gennemsnitsværdier for dispositionshalveringstider (t1/2), estimeret via populationsfarmakokinetisk modellering, falder med yngre alder, og var i intervallet fra 4,2 t hos unge til ca. 3 t hos børn i alderen 2-12 år, ned til 1,9 og 1,6 t hos børn i alderen hhv. 0,5 år - under 2 år og under 0,5 år.

Særlige populationer

*Køn*

Hos voksne var der ingen klinisk relevante forskelle mellem mænd og kvinder, hvad angår farmakokinetik og farmakodynamik. En eksplorativ analyse afdækkede ikke relevante forskelle i rivaroxaban-eksponeringen mellem drenge og piger.

*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*

Hos voknse havde ekstrem legemsvægt (<50 kg eller >120 kg) kun ringe indvirkning på rivaroxabans plasmakoncentrationer (under 25 %). Der kræves ingen dosisjustering. Hos børn doseres rivaroxaban baseret på legemsvægt.

En eksplorativ analyse hos børn afdækkede ikke en relevant påvirkning af undervægt eller overvægt på rivaroxaban-eksponeringen.

*Interetniske forskelle*

Hos voksne blev der ikke observeret nogen klinisk relevante interetniske forskelle mellem kaukasiske, afroamerikanske, latinamerikanske, japanske og kinesiske patienter, hvad angår rivaroxabans farmakokinetik og farmakodynamik. En eksplorativ analyse afdækkede ikke relevante interetniske forskelle i rivaroxaban-eksponering blandt japanske, kinesiske eller asiatiske børn uden for Japan og Kina, sammenlignet med den relevante samlede pædiatriske population.

*Nedsat leverfunktion*

Hos voksne 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). Der foreligger ingen kliniske data for børn med nedsat leverfunktion.

*Nedsat nyrefunktion*

Hos voksne sås der 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 "Zentiva" bør ikke anvendes til patienter med en kreatininclearance på < 15 ml/min. Rivaroxaban "Zentiva" skal bruges med forsigtighed til patienter med en kreatininclearance på 15-29 ml/min (se pkt. 4.4). Der foreligger ingen kliniske data hos børn i alderen 1 år eller ældre med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 50 ml/min/1,73 m2).

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.

Hos pædiatriske patienter med akut VTE, der fik legemsvægtjusteret rivaroxaban, hvilket førte til en eksponering svarende til den hos voksne DVT-patienter, som fik en dosis på 20 mg én gang dagligt, er de geometriske gennemsnitskoncentrationer (90 % interval) ved prøvetagningsintervaller, der stort set repræsenterer maksimums- og minimumskoncentrationer i løbet af dosisintervallet, opsummeret i tabel 13.

**Tabel 13: Opsummerende statistik (geometrisk gennemsnit (90 % interval)) af rivaroxaban *steady-state* plasmakoncentrationer (mikrog/l) pr. doseringsprogram og alder**

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

o.d. = én gang dagligt, b.i.d. = to gange dagligt, t.i.d. tre gange dagligt, n.c. = ikke beregnet Værdier under den nedre kvantificeringsgrænse (lower limit of quantification, LLOQ) blev substitueret med 1/2 LLOQ for statistiske beregninger (LLOQ = 0,5 mikrog/l).

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 til 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

Sikkerhed og virkning for indikationen forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren hos børn og unge op til 18 år er ikke klarlagt.

**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.

Rivaroxaban blev testet hos ungrotter med en varighed af behandlingen på op til 3 måneder, startende på postnatal dag 4, der viser en stigning i peri-insular blødning, som ikke er dosisrelateret. Der blev ikke observeret evidens for organspecifik toksicitet.

**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.

Pakningsstørrelser: 14, 28, 30, 98 and 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*

Indholdet af Rivaroxaban-kapsler kan suspenderes i 50 ml vand og administreres via en nasogastrisk sonde eller gastrisk ernæringssonde, 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 rivaroxaban 15 mg hård kapselindhold, skal dosis straks følges af enteral ernæring.

**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)**

69930

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. marts 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

30. maj 2024