BILAG I

PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 2,5 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 2,5 mg rivaroxaban.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukken tablet indeholder 27,90 mg lactose (som monohydrat), se pkt. 4.4.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Lysegule, runde bikonvekse filmovertrukne tabletter med en diameter på ca. 6,00 mm, præget med ”IL4” på den ene side og jævne på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

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

4.2 Dosering og administration

Dosering

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

- *Akut koronarsyndrom (AKS)*

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

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

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

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

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

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

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

- *AKS, CAD/PAD*

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

Rivaroxabans sikkerhed og virkning ved 2,5 mg to gange dagligt i kombination med dobbelt antitrombotisk behandling er kun blevet undersøgt hos patienter
- med nyligt AKS i kombination med ASA plus clopidogrel/ticlopidin (se pkt. 4.1), og
- efter nylig revaskulariseringsprocedure af den nedre ekstremitet som følge af symptomatisk PAD i kombination med ASA og korttidsvarende brug af clopidogrel, hvis det er relevant (se pkt. 4.4 og 5.1).

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

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

Skift fra rivaroxaban til vitamin-K-antagonister (VKA)
Der er risiko for utilstrækkelig antikoagulation under skiftet fra rivaroxaban til VKA. Tilstrækkelig, kontinuerlig antikoagulation skal sikres under skift fra et antikoagulans til et andet. Det skal bemærkes, at rivaroxaban kan medføre forhøjet INR.
Hos patienter, der skifter fra rivaroxaban til VKA, skal VKA gives sideløbende, indtil INR ≥ 2,0. I de første to dage af skifteperioden skal standard-initialdosis af VKA benyttes, hvorefter VKA doseres ud fra INR-målinger. I den periode, hvor patienten tager både rivaroxaban og VKA, bør INR tidligst måles 24 timer efter den seneste dosis rivaroxaban, men før den næste dosis. 24 timer efter seponering af Rivaroxaban Accord er det atter muligt at foretage pålidelige INR-målinger (se pkt. 4.5 og 5.2).

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

Skift fra rivaroxaban til parenterale antikoagulantia
Første dosis af det parenterale antikoagulans administreres på tidspunktet for næste planlagte administration af rivaroxaban.

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion
Der foreligger begrænsede kliniske data for patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15 - 29 ml/min), og disse data indikerer, at plasmakoncentrationerne af rivaroxaban stiger signifikant hos denne patientgruppe. Rivaroxaban Accord skal derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter. Rivaroxaban Accord bør ikke anvendes til patienter med kreatininclearance < 15 ml/min (se pkt. 4.4 og 5.2).
Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatinclearance 50 -80 ml/min) eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30 - 49 ml/min) (se pkt. 5.2).

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

Ældre population
Ingen dosisjustering (se pkt. 4.4 og 5.2).
Stigende alder kan øge blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

Legemsvægt
Ingen dosisjustering (se pkt. 4.4 og 5.2)

Køn
Ingen dosisjustering (se pkt. 5.2)

Pædiatrisk population
Rivaroxabans sikkerhed og virkning hos børn fra 0 til 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data, og derfor bør Rivaroxaban Accord ikke anvendes til børn eller unge under 18 år.

Administration

Rivaroxaban Accord er til oral anvendelse.
Tabletterne kan tages sammen med eller uden mad (se pkt. 4.5 og 5.2).

Knusning af tabletter
Hos patienter, der ikke er i stand til at sluge hele tabletter, kan Rivaroxaban Accord administreres oralt ved at knuse tabletten og blande den med vand eller æblemos umiddelbart før indtagelse.
Den knuste tablet kan også gives via en mavesonde (se pkt. 5.2 og 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Aktiv, klinisk signifikant blødning.

Læsion eller tilstand, hvis den betragtes som værende af betydelig risiko for svær blødning. Dette kan omfatte nuværende eller nylige ulcerationer i mave-tarm-kanalen, tilstedeværelse af maligne tumorer med høj blødningsrisiko, nylige cerebrale eller spinale skader, 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).

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

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

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

Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hos patienter med akut koronarsyndrom (AKS) er virkningen af og sikkerheden af rivaroxaban ved 2,5 mg to gange dagligt undersøgt i kombination med de antitrombotiske stoffer ASA alene eller ASA plus clopidogrel/ticlopidin.
Hos patienter med en høj risiko for iskæmiske hændelser med koronararteriesygdom (CAD) /perifer arteriesygdom (PAD) er rivaroxabans virkning og sikkerhed ved 2,5 mg to gange dagligt blevet undersøgt i kombination med ASA.
Hos patienter efter nylig revaskulariseringsprocedure af den nedre ekstremitet som følge af symptomatisk PAD, er sikkerheden og virkningen af rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt blevet undersøgt i kombination med antitrombotisk ASA alene eller ASA plus korttidsvarende brug af clopidogrel. Hvis det er nødvendigt, bør dobbelt antitrombotisk behandling med clopidogrel være kortvarig. Langvarig dobbelt antitrombotisk behandling bør undgås (se pkt. 5.1).

Behandling i kombination med andre antitrombotiske stoffer, f.eks. prasugrel eller ticagrelor, er ikke undersøgt og anbefales derfor ikke.

Sædvanlig klinisk antikoagulationsovervågning anbefales i hele behandlingsperioden.

<u>Blødningsrisiko</u>

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

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

Flere patientgrupper har, som beskrevet nedenfor, øget risiko for blødning. Derfor skal brugen af rivaroxaban i kombination med dobbelt antitrombotisk behandling hos patienter med en kendt øget risiko for blødning opvejes mod fordelen med hensyn til forebyggelse af aterotrombotiske hændelser. Desuden skal disse patienter omhyggeligt overvåges for tegn og symptomer på blødningskomplikationer og anæmi efter indledning af behandlingen (se pkt. 4.8).
Ethvert fald i hæmoglobin eller blodtryk bør medføre søgning efter blødningskilde.

Selvom behandling med rivaroxaban ikke kræver rutinemæssig monitorering af eksponeringen, kan bestemmelse af rivaroxaban-niveauerne med en kalibreret kvantitativ test for anti-faktor Xa være

anvendelig i specielle situationer, hvor kendskab til eksponeringen for rivaroxaban kan være en støtte for kliniske beslutninger, f.eks. ved overdosering og akut kirurgi (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) kan plasmakoncentrationerne af rivaroxaban være signifikant forhøjet (i gennemsnit 1,6 gange), hvilket kan medføre en øget blødningsrisiko. Rivaroxaban Accord skal bruges med forsigtighed til patienter med en kreatininclearance på 15 - 29 ml/min. Rivaroxaban Accord bør ikke anvendes til patienter med kreatininclearance < 15 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2).
Rivaroxaban anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30 - 49 ml/min), der samtidig får andre lægemidler, som øger plasmakoncentrationen af rivaroxaban (se pkt. 4.5).

Interaktion med andre lægemidler

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

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

Andre risikofaktorer for blødning

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

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

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

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

Patienter med cancer

Patienter med malign sygdom kan samtidig have en større risiko for blødning og trombose. Den individuelle fordel ved antitrombotisk behandling skal opvejes mod blødningsrisikoen hos patienter med aktiv cancer, afhængigt af tumorens placering, antineoplastisk behandling og sygdomsstadiet.

Tumorer, som befinder sig i mave-tarm-kanalen eller i urogenitalkanalen, er blevet forbundet med en større blødningsrisiko under rivaroxabanbehandlingen.
Hos patienter med maligne neoplasmer med en høj blødningsrisiko, er anvendelsen af rivaroxaban kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Patienter med kunstige hjerteklapper

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

Patienter med forudgående apopleksi og/eller TIA

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

Patienter med koronararteriesygdom (CAD) /perifer arteriesygdom (PAD)
CAD/PAD-patienter med tidligere hæmoragisk eller lakunær apopleksi, eller iskæmisk, ikke-lakunær apopleksi inden for den sidste måned blev ikke undersøgt (se pkt. 4.3).
Patienter efter nylige revaskulariseringsprocedurer af den nedre ekstremitet, som følge af symptomatisk PAD med tidligere slagtilfælde eller TIA, blev ikke undersøgt. Behandling med rivaroxaban 2,5 mg bør undgås hos disse patienter, der får dobbelt antitrombotisk behandling.

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.

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 rivaroxaban 2,5 mg sammen med antitrombotika i disse situationer. Trombocytfunktionshæmmere skal seponeres som foreslået i fabrikantens produktresumé.
For at reducere den potentielle blødningsrisiko ved neuraksial (epidural/spinal) anæstesi eller spinalpunktur hos patienter i behandling med rivaroxaban bør rivaroxabans farmakokinetiske profil tages i betragtning. Det er bedst at indsætte eller fjerne et epiduralkateter eller udføre lumbalpunktur, når den antikoagulerende virkning af rivaroxaban vurderes til at være lav (se pkt. 5.2). Det vides

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

Doseringsanbefaling før og efter invasive indgreb og kirurgi

Såfremt der er behov for invasive indgreb eller kirurgi, skal Rivaroxaban Accord 2,5 mg så vidt muligt seponeres mindst 12 timer før indgrebet baseret på den behandlende læges kliniske vurdering. Hvis en patient skal gennemgå elektiv kirurgi og der ikke ønskes en antitrombotisk virkning, bør trombocytaggregationshæmmere seponeres efter retninglinjerne fra fremstillerens ordinationsinformation.
Såfremt indgrebet ikke kan udskydes, må den øgede blødningsrisiko afvejes mod behovet for hurtig intervention.
Efter invasive indgreb eller kirurgi skal Rivaroxaban Accord startes op igen hurtigst muligt, forudsat patientens kliniske tilstand tillader det, og der efter den behandlende læges vurdering er sikret tilstrækkelig hæmostase (se pkt. 5.2).

Ældre population

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

Dermatologiske reaktioner

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

Oplysninger om hjælpestofferne

Rivaroxaban Accord indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, hvilket vil sige, at det praktisk talt er natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

CYP3A4- og P-gp-hæmmere

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

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

Erythromycin (500 mg tre gange dagligt), der hæmmer CYP3A4 og P-gp i moderat grad, medførte en stigning på 1,3 gange i det gennemsnitlige AUC og C_{max} for rivaroxaban. Interaktionen med erythromycin er sandsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste patienter, men kan potentielt være signifikant hos højrisikopatienter.
Hos personer med let nedsat nyrefunktion medførte erythromycin (500 mg tre gange dagligt) en 1,8 gange forhøjelse i gennemsnitlig rivaroxaban-AUC og en 1,6 gange forhøjelse i C_{max} 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 C_{max}, sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Virkningen af erythromycin og virkningen af nedsat nyrefunktion er additive (se pkt. 4.4).

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

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

Antikoagulantia

Efter kombineret indtagelse af enoxaparin (enkeltdosis på 40 mg) og rivaroxaban (enkeltdosis på 10 mg) blev der observeret en additiv indvirkning på anti-faktor Xa-aktiviteten uden yderligere indvirkning på koagulationsparametrene (PT, aPTT). Enoxaparin påvirkede ikke rivaroxabans farmakokinetik.
På grund af den øgede blødningsrisiko skal der udvises forsigtighed hos patienter, der får samtidig behandling med andre antikoagulantia (se pkt. 4.3 og 4.4).

NSAID'er/trombocytaggregationshæmmere

Der blev ikke observeret en klinisk relevant forlængelse af blødningstiden efter samtidig indtagelse af rivaroxaban (15 mg) og 500 mg naproxen. Hos nogle patienter kan der dog opstå en mere udtalt farmakodynamisk respons.
Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig indtagelse af rivaroxaban og 500 mg acetylsalicylsyre.
Der sås ingen farmakokinetisk interaktion mellem rivaroxaban (15 mg) og clopidogrel (initialdosis på 300 mg efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 75 mg), men hos en undergruppe af patienter blev der observeret en relevant forlængelse af blødningstiden, der ikke var korreleret med trombocytaggregation, P-selektin eller GPIIb-/IIIa-receptorniveauerne.
Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der får samtidig behandling med NSAID'er (herunder acetylsalicylsyre) og trombocytaggregationshæmmere, da disse lægemidler typisk øger blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

SSRI-/SNRI-præparater

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

Warfarin

Skift af patienter fra vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0-3,0) til rivaroxaban (20 mg) eller fra rivaroxaban (20 mg) til warfarin (INR 2,0-3,0) øgede protrombintiden/INR (Neoplastin) mere end

additivt (der kan forekomme individuelle INR-værdier på op til 12), hvorimod virkningerne på aPTT, hæmning af faktor Xa-aktiviteten og endogent trombinpotentiale var additive.
Såfremt den farmakodynamiske virkning af rivaroxaban ønskes undersøgt i skifteperioden, kan anti-faktor Xa-aktiviteten, PiCT og Heptest benyttes, idet disse test ikke påvirkes af warfarin. På dag 4 efter sidste dosis warfarin afspejler samtlige test (herunder PT, aPTT, hæmning af faktor Xa-aktivitet og ETP) kun effekten af rivaroxaban.
Såfremt den farmakodynamiske virkning af warfarin ønskes undersøgt i skifteperioden, kan INR-måling benyttes ved rivaroxabans C_{dal} (24 timer efter seneste indtagelse af rivaroxaban), idet denne test på dette tidspunkt påvirkes minimalt af rivaroxaban.
Der er ikke iagttaget nogen farmakokinetisk interaktion mellem warfarin og rivaroxaban.

CYP3A4-induktorer

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

Anden samtidig behandling

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner, når rivaroxaban blev givet samtidigt med midazolam (substrat for CYP3A4), digoxin (substrat for P-gp), atorvastatin (substrat for CYP3A4 og P-gp) eller omeprazol (protonpumpehæmmer). Rivaroxaban hverken hæmmer eller inducerer væsentlige CYP-isoformer såsom CYP3A4.
Ingen klinisk relevant interaktion sammen med mad blev observeret (se pkt. 4.2).

Laboratorieparametre

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

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).

Graviditet

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

Amning

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Rivaroxaban påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der er set bivirkninger som besvimelse (hyppighed: ikke almindelig) og svimmelhed (hyppighed: almindelig) (se pkt. 4.8). Patienter, der oplever disse bivirkninger, bør ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

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

Samlet blev 69.608 voksne patienter i 19 fase III-studier, og 488 pædiatriske patienter i to fase II studier og to fase III-studier eksponeret for rivaroxaban.

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

Indikation	Antal patienter*	Total daglig dosis	Maksimal varighed af behandlingen
Forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter, der gennemgår planlagt hofteleds- eller knæledsalloplastik	6.097	10 mg	39 dage
Forebyggelse af VTE hos medicinsk syge patienter	3.997	10 mg	39 dage
Behandling af dyb venetrombose (DVT), lungeemboli (LE) og forebyggelse af recidiv	6.790	Dag 1 - 21: 30 mg Fra og med dag 22: 20 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 akut koronarsyndrom (AKS)	10.225	Henholdsvis 5 mg eller 10 mg ved samtidig administration med enten acetylsalicylsyre eller acetylsalicylsyre plus clopidogrel eller ticlopidin	31 måneder

Indikation	Antal patienter*	Total daglig dosis	Maksimal varighed af behandlingen
Forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos patienter med koronararteriesygdom (CAD) /perifer arteriesygdom (PAD)	18.244	5 mg administreret sammen med ASA eller 10 mg alene	47 måneder
	3.256**	5 mg administreret sammen med ASA	42 måneder

* Patienter, der har fået mindst én dosis rivaroxaban
** Fra VOYAGER PAD-studiet

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

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

Indikation	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), PE 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 bivirkninger blev anvendt
\# Fra VOYAGER PAD-studiet

<u>Oversigt over bivirkninger i tabelform</u>

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

Hyppighed defineres som:
Meget almindelig (≥ 1/10)
Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)
Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)
Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)

Meget sjælden (< 1/10.000)
Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data)

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

Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Blod og lymfesystem				
Anæmi (herunder respektive laboratorie-parametre)	Trombocytose (inkl. forhøjet trombocyttal)[A], trombocytopeni			
Immunsystemet				
	Allergisk reaktion, allergisk dermatitis, angioødem og allergisk ødem		Anafylaktiske reaktioner, herunder 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, obstipation[A], diaré, opkastning[A]	Mundtørhed			
Lever og galdeveje				
Forhøjede aminotransferaser	Nedsat leverfunktion, forhøjet bilirubin, forhøjet basisk serumfosfatase[A], forhøjet GGT[A]	Gulsot, stigning i konjungeret bilirubin (med eller uden samtidig stigning i ALAT), koletase, hepatitis (inklusive hepatocellulær skade)		
Hud og subkutane væv				

Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Pruritus (herunder ikke almindelige tilfælde af generaliseret pruritus), udslæt, ekkymose, kutan og subkutan blødning	Urticaria		Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, DRESS syndrom	
Knogler, led, muskler og bindevæv				
Ekstremitets-smerter[A]	Hæmartrose	Muskelblødning		Kompartment-syndrom sekundært til blødning
Nyrer og urinveje				
Blødning i urogenitalkanalen (herunder hæmaturi og menoragi[B]), nedsat nyrefunktion (herunder forhøjet blod-kreatinin og blod-urinstof)				Nyresvigt/akut nyresvigt sekundært til blødning, der er tilstrækkelig til at medføre hypoperfusion, antikoagulantiarelateret nefropati
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet				
Feber[A], perifert ødem, nedsat generel styrke og energi (herunder træthed og asteni)	Utilpashed	Lokaliseret ødem[A]		
Undersøgelser				
	Forhøjet LDH[A], forhøjet lipase[A], forhøjet amylase[A]			
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer				
Blødning efter procedurer (herunder postoperativ anæmi og blødning fra sår), kontusion, sårsekretion[A]		Vaskulær pseudoaneurisme[C]		

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). I de kliniske studier sås slimhindeblødningr (f.eks. blødning fra næse, tandkød, mave-tarm-kanalen, genitalier og urinveje, herunder unormal blødning fra skeden eller øget menstruationsblødning) og anæmi hyppigere under langtidsbehandling med rivaroxaban i

sammenligning med VKA-behandling. Ud over den kliniske overvågning kan det derfor være af værdi at undersøge hæmoglobin/hæmatokrit for at opdage okkult blødning, og kvantificere den kliniske relevans af synlig blødning, hvis det skønnes nødvendigt.
Risikoen for blødning kan være øget hos visse patientgrupper, f.eks. hos patienter med ukontrolleret, svær arteriel hypertension, og/eller som samtidig får anden behandling, der påvirker hæmostasen (se pkt 4.4 ”Blødningsrisiko”). Menstruationsblødningen kan være kraftigere og/eller forlænget. Blødningskomplikationer kan optræde som svaghed, bleghed, svimmelhed, hovedpine eller uforklarlig hævelse, dyspnø og uforklarligt shock. I nogle tilfælde er der som følge af anæmi set symptomer på kardial iskæmi som f.eks. brystsmerter eller angina pectoris.
Der er for rivaroxaban indberettet kendte komplikationer sekundære til svær blødning som f.eks. kompartmentsyndrom og nyresvigt som følge af hypoperfusion eller antikoagulantia-relateret nefropati. Der skal derfor tages højde for risikoen for blødning, når tilstanden hos en patient, der får antikoagulans, evalueres.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der er indberettet sjældne tilfælde af overdosering på op til 1.960 mg I tilfælde af overdosering, skal patienten observeres tæt for blødningskomplikationer eller andre bivirkninger (se pkt. ”Behandling af blødning”). Den begrænsede absorption forventes at medføre en *ceiling*-effekt uden yderligere stigning i den gennemsnitlige plasmakoncentration ved supraterapeutiske doser på 50 mg rivaroxaban eller højere.
Der findes en specifik antidot (andexanet alfa) , der antagoniserer rivaroxabans farmakodynamiske virkning (se produktresuméet for andexanet alfa).
Ved overdosering med rivaroxaban kan det overvejes at bruge aktivt kul til at reducere absorptionen.

Behandling af blødning

Såfremt der optræder blødningskomplikationer hos en patient, der får rivaroxaban, skal næste rivaroxaban-administration udsættes eller behandlingen seponeres efter lægens vurdering. Rivaroxaban har en halveringstid på ca. 5 - 13 timer (se pkt. 5.2). Behandlingen tilpasses individuelt efter blødningens sværhedsgrad og sted. Hensigtsmæssig symptomatisk behandling kan benyttes efter behov som f.eks. mekanisk kompression (f.eks. for svær epistaxis), kirurgisk hæmostase med blodstandsende indgreb, væskesubstitution og hæmodynamisk understøttelse, blodprodukter (pakkede røde blodlegemer eller frisk frosset plasma afhængigt af den tilknyttede anæmi eller koagulopati) eller blodplader.
Såfremt blødningen ikke kan standses med ovennævnte tiltag, bør administration af enten en specifik faktor Xa-inhibitor antidot (andexanet alfa), som antagoniserer den farmakodynamiske virkning af rivaroxaban eller en specifik prokoagulant middel, som f.eks. protrombinkomplekskoncentrat (PCC), aktiveret protrombinkomplekskoncentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa), overvejes. Der er imidlertid på nuværende tidspunkt yderst begrænsede erfaringer med brug af disse lægemidler hos personer, der får rivaroxaban. Anbefalingen er desuden baseret på begrænsede, ikke-kliniske data. Det bør overvejes at redosere og titrere rekombinant faktor VIIa afhængigt af bedringen i blødningen. Afhængigt af lokal tilgængelighed bør det overvejes at konsultere en koagulationsekspert i tilfælde af større blødninger (se pkt. 5.1).

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamisk virkning

Der er set dosisafhængig hæmning af faktor Xa-aktivitet hos mennesker. Protrombintiden (PT) påvirkes af rivaroxaban i forhold til dosis og i tæt sammenhæng med plasmakoncentrationerne (r-værdi lig med 0,98), hvis der anvendes Neoplastin til analysen. Andre reagenser ville give andre resultater. PT skal måles i sekunder, da INR kun kalibreres og valideres for coumariner og ikke kan anvendes i forbindelse med andre antikoagulantia.
I et klinisk farmakologisk studie af ophævelse af rivaroxabans farmakodynamiske egenskaber hos raske voksne forsøgspersoner (n = 22) undersøgte man virkningerne af enkeltdoser (50 IE/kg) af to forskellige typer PCC, en 3-faktor PCC (faktor II, IX og X) og en 4-faktor PCC (faktor II, VII, IX og X). 3-faktor PCC'en reducerede middelværdierne af neoplastin-PT med ca. 1,0 sekund inden for 30 minutter sammenlignet med reduktioner på ca. 3,5 sekunder observeret med 4-faktor PCC'en. Til gengæld havde 3-faktor PCC'en en større og hurtigere samlet effekt på ophævelse af ændringer i endogen trombingenerering end 4-faktor PCC'en (se pkt. 4.9).
Den aktiverede partielle tromboplastin-tid (aPTT) og Heptest forlænges også i forhold til dosis, men de anbefales ikke til vurdering af rivaroxabans farmakodynamiske virkning. Det er ikke nødvendigt at overvåge koagulationsparametrene under behandling med rivaroxaban som klinisk rutine. Hvis det imidlertid er klinisk indiceret, kan rivaroxaban-niveauerne måles ved kalibrerede kvantitative anti-faktor Xa-test (se pkt. 5.2).

Klinisk virkning og sikkerhed

Akut koronarsyndrom (AKS)
Det kliniske rivaroxaban-program var udformet med henblik på at påvise virkningen af rivaroxaban til forebyggelse af kardiovaskulær (CV) død, myokardieinfarkt (MI) eller apopleksi hos personer med nyligt AKS (ST-elevations-myokardieinfarkt [STEMI], non-ST-elevations-myokardieinfarkt [NSTEMI] eller ustabil angina [UA]). I det pivotale dobbeltblindede ATLAS ACS 2 TIMI 51-studie blev 15.526 patienter randomiseret i forholdet 1:1:1 til en af tre behandlingsgrupper: Rivaroxaban 2,5 mg oralt to gange dagligt, 5 mg oralt to gange dagligt eller til placebo to gange dagligt givet samtidig med ASA alene eller med ASA og en thienopyridin (clopidogrel eller ticlopidin). Patienter med AKS under 55 år skulle enten have diabetes mellitus eller tidligere have haft et myokardieinfarkt. Mediantiden i behandling var 13 måneder, og den samlede behandlingsvarighed var op til næsten 3 år. 93,2 % af patienterne fik ASA samtidigt plus thienopyridin-behandling, og 6.8 % fik ASA alene. Blandt patienterne, som fik dobbelt antitrombotisk behandling, fik 98,8 % clopidogrel, 0,9 % fik ticlopidin og 0,3 % fik prasugrel. Patienterne fik den første dosis rivaroxaban mindst 24 timer og op til 7 dage (gennemsnitligt 4,7 dage) efter indlæggelse på hospitalet, men snarest muligt efter stabilisering af AKS-hændelsen, herunder revaskularisationsprocedurer og når parenteral antikoagulationsbehandling normalt ville blive seponeret.

Både behandlingsprogrammerne med 2,5 mg rivaroxaban to gange dagligt og 5 mg to gange dagligt var effektive til at reducere forekomsten af CV-hændelser yderligere på baggrund af standard-antitrombocytbehandling. Behandlingsprogrammet med 2,5 mg to gange dagligt reducerede

mortalitet, og der er evidens for, at den lavere dosis medførte en lavere blødningsrisiko. Derfor anbefales administration af rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt sammen med acetylsalicylsyre (ASA) alene eller sammen med ASA plus clopidogrel eller ticlopidin til forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos voksne patienter efter et AKS med forhøjede hjerte-biomarkører.

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

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

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

Tabel 4: Virkningsresultater fra fase III ATLAS ACS 2 TIMI 51

Studiepopulation	**Patienter med et nyligt akut koronarsyndrom** [a)]	
Behandlingsdosis	**Rivaroxaban 2,5 mg, to gange dagligt,** **N = 5.114** **n (%)** ***Hazard* ratio (HR) (95 % KI) p-værdi** [b)]	**Placebo** **N = 5.113** **n (%)**
Kardiovaskulær død, MI eller apopleksi	313 (6,1 %) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Død uanset årsag, MI eller apopleksi	320 (6,3 %) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Kardiovaskulær død	94 (1,8 %) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Død uanset årsag	103 (2,0 %) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002**	153 (3,0 %)
MI	205 (4,0 %) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Apopleksi	46 (0,9 %) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8 %)
Stenttrombose	61 (1,2 %) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**	87 (1,7 %)

a) modificeret intent-to-treat-analysesæt (samlet intent-to-treat-analysesæt for stenttrombose)
b) vs. placebo, Log-Rank p-værdi
* statistisk bedre
** nominelt signifikant

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

Studiepopulation	**Patienter med nyligt akut koronarsyndrom, der gennemgik PCI**[a)]	
Behandlingsdosis	**Rivaroxaban** **2,5 mg to gange dagligt** **N=3.114** **n (%)** **HR (95% KI) p-værdi**[b)]	**Placebo** **N=3.096** **n (%)**
Kardiovaskulær død, myokardieinfarkt eller apopleksi	153 (4,9 %) 0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572	165 (5,3 %)
Kardiovaskulær død	24 (0,8 %) 0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Død uanset årsag	31 (1,0 %) 0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)
Myokardieinfarkt	115 (3,7 %) 1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)
Apopleksi	27 (0,9 %) 1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360	21 (0,7 %)
Stenttrombose	47 (1,5 %) 0,66 (0,46; 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

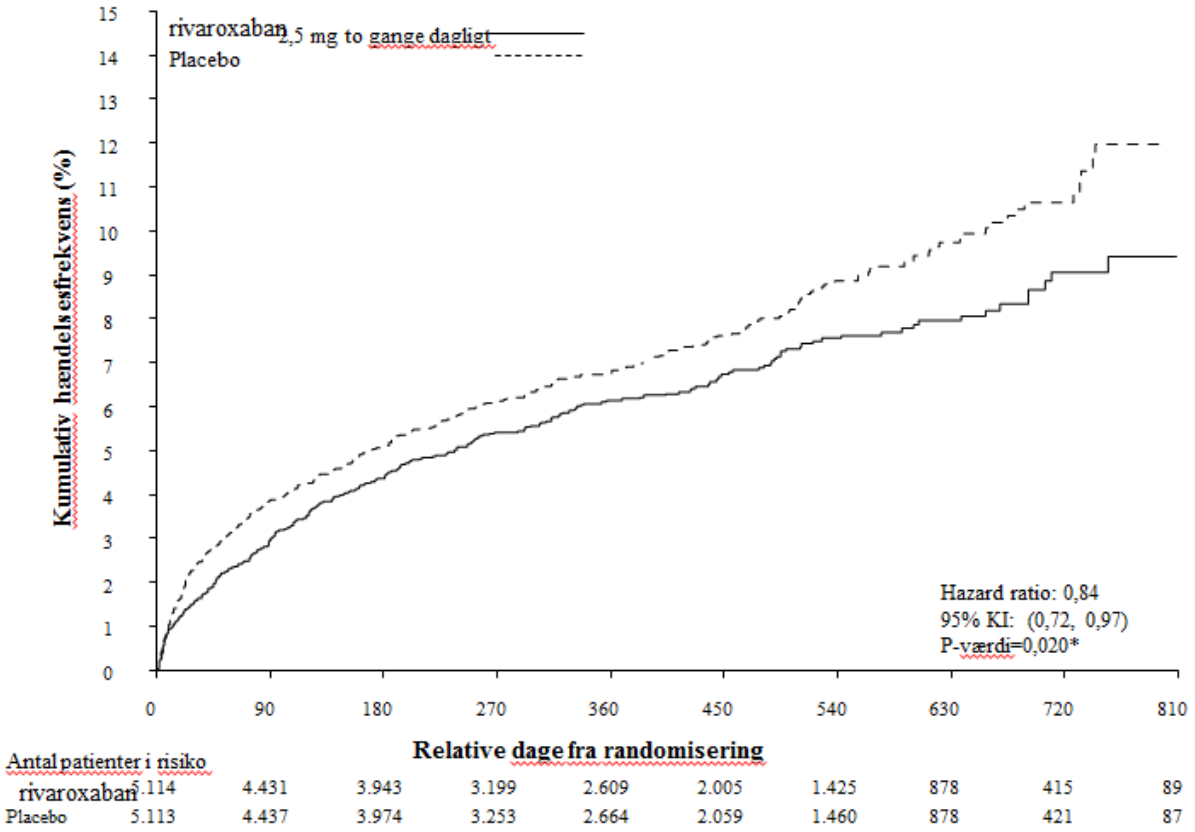
a) modificeret intent-to-treat-analysesæt (samlet intent-to-treat-analysesæt for stenttrombose)
b) *vs.* placebo, Log-Rank p-værdi
** nominelt signifikant

Tabel 6: Sikkerhedsresulater fra fase III ATLAS ACS 2 TIMI 51

Studiepopulation	**Patienter med nyligt akut koronarsyndrom** [a)]	
Behandlingsdosis	**Rivaroxaban** **2,5 mg to gange dagligt** **N=5.115** **n (%)** **HR (95 % KI)** **p-værdi**[b)]	**Placebo** **N=5.125** **n (%)**
Non-CABG TIMI større blødningshændelse	65 (1,3 %) 3,46 (2,08; 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4 %)
Dødelig blødningshændelse	6 (0,1 %) 0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450	9 (0,2 %)
Symptomatisk intrakranial blødning	14 (0,3 %) 2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037	5 (0,1 %)
Hypotension, der kræver behandling med intravenøse inotrope stoffer	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Kirurgisk intervention for vedvarende blødning	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Transfusion af 4 eller flere enheder af blod i løbet af en 48-timers periode	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

a) sikkerhedspopulation, i behandling b) vs. Placebo, Log-Rank p-værdi
* statistisk signifikant

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



Koronararteriesygdom (CAD) /perifer arteriesygdom (PAD)

Fase III COMPASS-studiet (27.395 patienter, 78,0 % mænd, 22,0 % kvinder) påviste rivaroxabans virkning og sikkerhed til at forebygge sammensatte tilfælde af CV-død, MI, apopleksi hos patienter med koronararteriesygdom (CAD) eller symptomatisk perifer arteriesygdom (PAD) med høj risiko for iskæmiske hændelser. Patienterne blev fulgt i en mediantid på 23 måneder og maksimalt i 3,9 år.

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

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

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

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

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

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

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

Tabel 7: Virkningsresultater fra fase III COMPASS

Studie-population	**Patienter med koronararteriesygdom (CAD) /perifer arteriesygdom (PAD)** [a)]					
Behandlings-dosis	**Rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt i kombination med ASA 100 mg én gang dagligt N = 9.152**		**ASA 100 mg én gang dagligt N = 9.126**			
	Patienter med hændelser	**KM %**	**Patienter med hændelser**	**KM %**	**HR (95 % CI)**	**p-værdi** [b)]
Apopleksi, MI eller CV-død	379 (4,1 %)	5,20 %	496 (5,4 %)	7,17 %	0,76 (0,66;0,86)	p = 0,00004*
- Apopleksi	83 (0,9 %)	1,17 %	142 (1,6 %)	2,23 %	0,58 (0,44;0,76)	p = 0,00006
- MI	178 (1,9 %)	2,46 %	205 (2,2 %)	2,94 %	0,86 (0,70;1,05)	p = 0,14458
- CV-død	160 (1,7 %)	2,19 %	203 (2,2 %)	2,88 %	0,78 (0,64;0,96)	p = 0,02053
Død uanset årsag	313 (3,4 %)	4,50 %	378 (4,1 %)	5,57 %	0,82 (0,71;0,96)	
Akut iskæmi i ekstremiteter	22 (0,2 %)	0,27 %	40 (0,4 %)	0,60 %	0,55 (0,32;0,92)	

a) intent-to-treat-analysesæt, primære analyser
b) vs. ASA 100 mg; Log-Rank p-værdi
* Reduktionen i det primære effektendepunkt var statistisk bedre.
CI: konfidensinterval, KM %: Kaplan-Meier-estimater for den kumulative risiko for forekomst beregnet efter 900 dage, CV: kardiovaskulær, MI: myokardieinfarkt

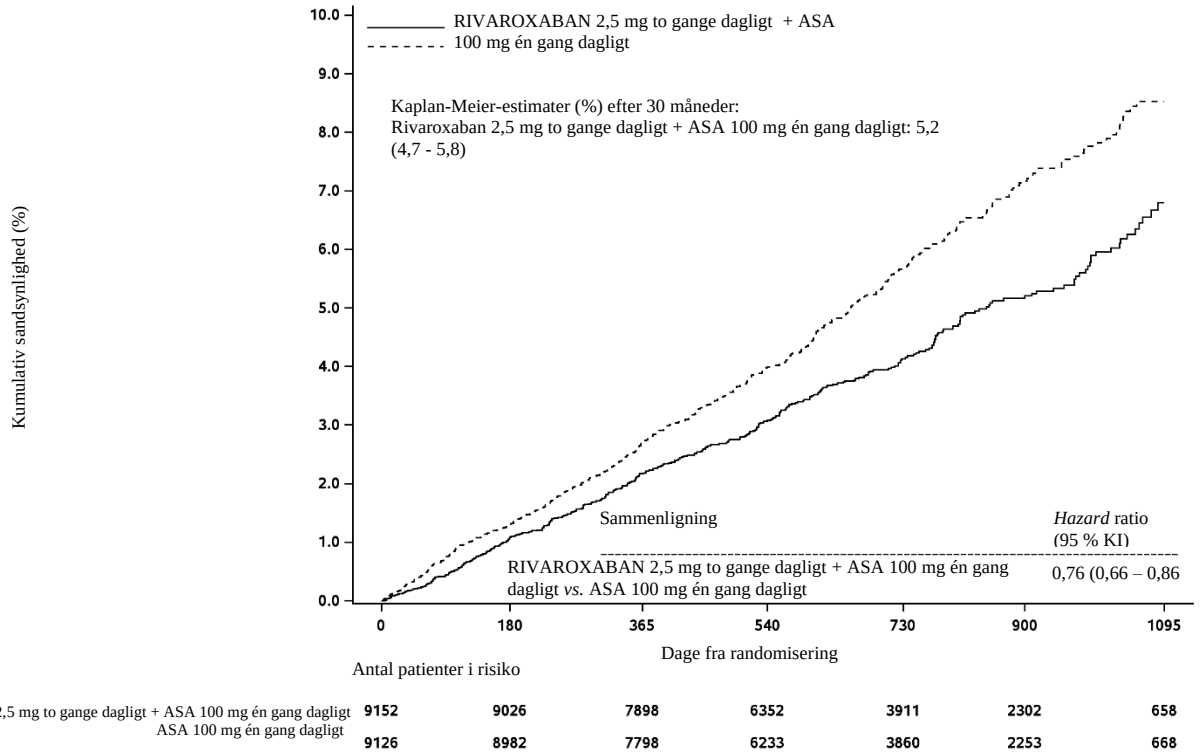
Tabel 8: Sikkerhedsresultater fra fase III COMPASS

Studiepopulation	**Patienter med koronararteriesygdom (CAD) /perifer arteriesygdom (PAD)** [a)]		
Behandlingsdosis	**Rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt i kombination med ASA 100 mg én gang dagligt N = 9.152 n (kumulativ risiko %)**	**ASA 100 mg én gang dagligt N = 9.126 n (kumulativ risiko %)**	***Hazard* ratio (95 % KI) p-værdi** [b)]
Modificeret ISTH større blødning	288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	1,70 (1,40;2,05) p < 0,00001
- Dødelig blødningshændelse	15 (0,2 %)	10 (0,2 %)	1,49 (0,67;3,33) p = 0,32164
- Symptomatisk blødning i kritisk organ (ikke-dødelig)	63 (0,9 %)	49 (0,7 %)	1,28 (0,88;1,86) p = 0,19679
- Blødning ind i operationsstedet, som kræver gentagen operation (ikke-dødelig, ikke i kritisk organ)	10 (0,1%)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49;3,14) p = 0,65119

Studiepopulation	**Patienter med koronararteriesygdom (CAD) /perifer arteriesygdom (PAD) [a)]**		
Behandlingsdosis	**Rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt i kombination med ASA 100 mg én gang dagligt N = 9.152 n (kumulativ risiko %)**	**ASA 100 mg én gang dagligt N = 9.126 n (kumulativ risiko %)**	***Hazard* ratio (95 % KI) p-værdi [b)]**
- Blødning, som fører til indlæggelse (ikke-dødelig, ikke i kritisk organ, kræver ikke gentagen operation)	208 (2,9 %)	109 (1,6 %)	1,91 (1,51;2,41) p < 0,00001
- Med overnatning	172 (2,3 %)	90 (1,3 %)	1,91 (1,48;2,46) p < 0,00001
- Uden overnatning	36 (0,5 %)	21 (0,3 %)	1,70 (0,99;2,92) p = 0,04983
Større gastrointestinal blødning	140 (2,0 %)	65 (1,1 %)	2,15 (1,60;2,89) p < 0,00001
Større intrakranial blødning	28 (0,4 %)	24 (0,3 %)	1,16 (0,67;2,00) p = 0,59858

a) intent-to-treat-analysesæt, primære analyser
b) vs. ASA 100 mg; Log-Rank p-værdi
KI: konfidensinterval, kumulativ risiko: Kumulativ incidensrisiko (Kaplan-Meier-estimater) efter 30 måneder, ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis

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



KI: konfidensinterval

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

I det pivotale, dobbeltblindede VOYAGER PAD fase III-studie, blev 6.564 patienter efter nylig vellykket revaskulariseringsprocedure i den nedre ekstremitet (kirurgisk eller endovaskulær, herunder hybridprocedurer), som følge af symptomatisk PAD, randomiseret til en af to antitrombotiske behandlingsgrupper rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt i kombination med ASA 100 mg én gang dagligt, eller til ASA 100 mg én gang dagligt i forholdet 1:1. Patienterne fik også lov til at få en standarddosis med clopidogrel én gang dagligt i op til 6 måneder. Formålet med studiet var at vise virkning og sikkerhed af rivaroxaban plus ASA til forebyggelse af myokardieinfarkter, iskæmisk slagtilfælde, kardiovaskulær (CV) død, akut iskæmi i ekstremiteter eller større amputation med vaskulær ætiologi hos patienter efter nylige vellykkede revaskulariseringsindgreb i den nedre ekstremitet som følge af symptomatisk PAD. Patienter i alderen ≥ 50 år med dokumenteret moderat til svær symptomatisk aterosklerotisk PAD i de nedre ekstremiteter blev inkluderet, vist ved alle de følgende: klinisk (dvs. funktionsbegrænsninger), anatomisk (dvs. PAD vist på imaging af distal til ekstern arteria iliaca), og hæmodynamisk (ankle-brachial-index [ABI] ≤ 0,80 eller toe-brachialindex [TBI] ≤ 0,60 hos patienter uden tidligere revaskularisering af ekstremiteter, eller ABI ≤ 0,85 eller TBI ≤ 0,65 hos patienter med tidligere revaskularisering af ekstremiteter). Patienter, der havde behov for dobbelt antitrombotisk behandling i > 6 måneder, eller al anden antitrombotisk behandling end ASA og clopidogrel, eller behandling med orale antikoagulantia, samt patienter med tidligere intrakraniel blødning, slagtilfælde eller TIA, eller patienter med eGFR < 15 ml/min blev ekskluderet.
Den gennemsnitlige tid til opfølgning var 24 måneder, og den maksimale tid til opfølgning var 4,1 år. Gennemsnitsalderen for de inkluderede patienter var 67 år, og 17 % af patientpopulationen var > 75 år. Mediantiden fra indeks-revaskulariseringsindgrebet til studiebehandlingen blev påbegyndt var 5 dage i den samlede population (6 dage efter kirurgisk og 4 dage efter endovaskulær revaskularisering, herunder hybridprocedurer). Samlet fik 53,0 % af patienterne korttidsvarende baggrundsbehandling med clopidogrel, med en middelvarighed på 31 dage. I henhold til studieprotokollen kunne studiebehandlingen påbegyndes så hurtigt som muligt, men ikke senere end 10 dage efter et vellykket kvalificerende revaskulariseringsindgreb, og efter der var sikret hæmostase. Rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt i kombination med ASA 100 mg én gang dagligt var bedre til at reducere det primære sammensatte endepunkt med myokardieinfarkt, iskæmisk slagtilfælde, kardiovaskulær død, akut iskæmi i ekstremiteter og større amputation af en vaskulær ætiologi, sammenlignet med ASA alene (se tabel 9). Det primære sikkerhedsendepunkt af TIMI større blødningshændelser var større hos patienter behandlet med rivaroxaban og ASA, uden nogen stigning i dødelig eller intrakraniel blødning (se tabel 10). De sekundære virkningsudfald blev testet i en præspecificeret, hierarkisk rækkefølge (se tabel 9).

Tabel 9: Virkningsresultater fra fase III VOYAGER PAD

Studiepopulation	**Patienter efter nylige revaskularisationsindgreb i den nedre ekstremitet som følge af symptomatisk PAD [a)]**		
Behandlingsdosering	**Rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt i kombination med ASA 100 mg én gang dagligt, N = 3.286 n (kumulativ risiko %) [c)]**	**ASA 100 mg én gang dagligt N = 3.278 n (kumulativ risiko %)[c)]**	**Hazard ratio (95 % CI) [d)]**
Primært virkningsudfald [b)]	**508 (15,5 %)**	**584 (17,8 %)**	**0,85 (0,76;0,96) p = 0,0043 [e)]***
- MI	131 (4,0 %)	148 (4,5 %)	0,88 (0,70;1,12)
- Iskæmisk slagtilfælde	71 (2,2 %)	82 (2,5 %)	0,87 (0,63;1,19)
- CV død	199 (6,1 %)	174 (5,3 %)	1,14 (0,93;1,40)
- Akut iskæmi i lemmer [f)]	155 (4,7 %)	227 (6,9 %)	0,67 (0,55;0,82)
- Større amputation af vaskulær ætiologi	103 (3,1 %)	115 (3,5 %)	0,89 (0,68;1,16)
Sekundært virkningsudfald			
Ikke planlagt indeksrevaskularisering af ekstremiteter for tilbagevendende iskæmi af ekstremiteter	584 (17,8 %)	655 (20,0 %)	0,88 (0,79;0,99) p = 0,0140 [e)]*
Indlæggelse af en koronar eller perifer årsag (en af de nedre ekstremiteter) af en trombotisk art	262 (8,0 %)	356 (10,9 %)	0,72 (0,62;0,85) p < 0,0001 [e)]*
Mortalitet af alle årsager	321 (9,8 %)	297 (9,1 %)	1,08 (0,92;1,27)
VTE-hændelser	25 (0,8 %)	41 (1,3 %)	0,61 (0,37;1,00)

[a)] intent-to-treat-analysesæt, primære analyser, ICAC-bedømt
[b)] sammensat af MI, iskæmisk slagtilfælde, CV død (CV død og ukendt dødsårsag), ALI og større amputation af vaskulær ætiologi
[c)] kun den første forekomst af udfaldshændelser under analyse inden for dataomfanget fra en person overvejes
[d)] HR (95 % CI) er baseret på Cox proportional hazard-model, stratificeret pr. type procedure og clopidogrelanvendelse, med behandling som den eneste kovariat.
[e)] Ensidet p-værdi er baseret på log rank-testen, stratificeret pr. type procedure og clopidogrelanvendelse, med behandling som en faktor
[f)] akut iskæmi af ekstremiteter er defineret som pludselig signifikant forværring af perfusion af ekstremiteter, enten med ny pulsdeficit eller som kræver behandlingsintervention (dvs. trombolyse eller trombektomi eller akut revaskularisering), og fører til indlæggelse
* Reduktionen i virkningsudfaldet var statistisk bedre.
ALI: akut iskæmi af ekstremiteter, CI: konfidensinterval, MI: myokardieinfarkt, CV: kardiovaskulær, ICAC: uafhængig klinisk bedømmelseskomité (Independent Clinical Adjudication Committee)

Tabel 10: Sikkerhedsresultater fra fase III VOYAGER PAD

Studiepopulation	**Patienter efter nylige revaskularisationsindgreb i den nedre ekstremitet som følge af symptomatisk PAD [a)]**		
Behandlingsdosering	**Rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt i kombination med ASA 100 mg én gang dagligt, N = 3.256 n (kumulativ risiko %) [b)]**	**ASA 100 mg én gang dagligt N = 3.248 n (kumulativ risiko %) [b)]**	**Hazard ratio (95 % CI) [c)] p-værdi [d)]**
TIMI større blødning (CABG / non-CABG)	62 (1,9 %)	44 (1,4 %)	1,43 (0,97;2,10) p = 0,0695
- Dødelig blødning	6 (0,2 %)	6 (0,2 %)	1,02 (0,33;3,15)
- Intrakraniel blødning	13 (0,4 %)	17 (0,5 %)	0,78 (0,38;1,61)
- Åben blødning forbundet med fald i Hb ≥ 5 g/dl / Hct ≥ 15 %	46 (1,4 %)	24 (0,7 %)	1,94 (1,18;3,17)
ISTH større blødning	140 (4,3%)	100 (3,1 %)	1,42 (1,10;1,84) p = 0,0068
- Dødelig blødning	6 (0,2 %)	8 (0,2 %)	0,76 (0,26;2,19)
- Ikke-dødelig, kritisk organblødning	29 (0,9 %)	26 (0,8 %)	1,14 (0,67;1,93)
ISTH klinisk relevant ikke større blødning	246 (7,6 %)	139 (4,3 %)	1,81 (1,47;2,23)

[a)] Sikkerhedsanalysesæt (alle randomiserede personer med mindst en dosis af studielægemidlet), ICAC: Independent Clinical Adjudication Committee (uafhængig klinisk bedømmelseskomité)
[b)] n = antal personer med hændelser, N = antal personer i risiko, % = 100 * n/N, n/100 personår = forhold af antallet af personer med hændelser / kumulativ tid med risiko
[c)] HR (95 % CI) er baseret på Cox proportional hazard-model, stratificeret pr. type procedure og clopidogrelanvendelse, med behandling som den eneste kovariat
[d)] Tosidet p-værdi er baseret på log rank-testen, stratificeret pr. type procedure og clopidogrelanvendelse, med behandling som en faktor

CAD med hjertesvigt

COMMANDER HF studiet inkluderede 5.022 patienter med hjertesvigt og signifikant koronararteriesygdom (CAD) efter en indlæggelse af dekompenseret hjertesvigt (HF). Patienterne blev tilfældigt inddelt i en af de to behandlingsgrupper: rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt (n=2.507) eller tilsvarende med placebo (n=2.515). Medianen for behandlingstiden i studiet var 504 dage. Patienterne skulle have haft symptomatisk HF i minimum 3 måneder og en venstre ventrikel uddrivningsfraktion (LVEF) på ≤40 % indenfor det første år af deres deltagelse i studiet. Ved baseline var medianen af uddrivningsfraktionen 34 % (IQR: 28 %-38 %) og 53 % af patienterne var NYHA klasse III eller IV.
Den primære effektivitetsanalyse (dvs. dødsfald uanset årsag, MI eller apopleksi) viste ingen statistisk signifikant forskel mellem gruppen, der fik rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt og placebogruppen med en HR=0,94 (95 % CI 0,84-1,05), p=0,270. For dødsfald uanset årsag var der ingen forskel mellem rivaroxaban og placebo i antallet af hændelser (hændelsesraten pr. 100 patientår; 11,41 kontra 11,63, HR: 0,98; 95 % CI: 0,87 til 1,10; p=0,743). Hændelsesraten for MI pr. 100 patientår (rivaroxaban kontra placebo) var 2,08 kontra 2,52 (HR 0,83; 95 % :0,63 til 1,08; p=0,165) og for apopleksi var hændelseraten pr. 100 patientår 1,08 kontra 1,62 (HR: 0,66;95 % CI: 0,47 til 0,95; p=0,023). Det primære endepunkt (dvs. dødelig blødningshændelse eller blødning i et kritisk organ med risiko for permanent skade), skete hos 18 (0,7 %) patienter i gruppen med rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt og hos 23 (0,9 %) patienter i placebogruppen, respektivt (HR=0,08; 95 % CI 0,43-1,49; p=0,484). Der var en statistisk signifikant forøgelse i ISTH alvorlige blødninger i rivaroxaban gruppen sammenlignet med placebo (hændelsesraten pr. 100 patientår: 2,04 kontra 1,21; HR 1,68; 95 % CI: 1,18 til 2,39; p=0,003).

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

Højrisikopatienter med tredobbelt positiv antifosfolipidsyndrom

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

Pædiatrisk population
Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med det rivaroxaban-indeholdende referencelægemiddel i alle undergrupper af den pædiatriske population ved forebyggelse af tromboemboliske hændelser (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Rivaroxaban absorberes hurtigt, og den maksimale koncentration (C_{max}) opnås 2 - 4 timer efter tabletindtagelsen.
Den orale absorption af rivaroxaban er næsten fuldstændig, og den orale biotilgængelighed er høj (80 - 100 %) for 2,5 mg- og 10 mg-tabletten uafhængigt af fastende tilstand eller fødeindtagelse. Indtagelse af mad påvirker ikke rivaroxabans AUC eller C_{max} efter en 2,5 mg- og 10 mg-dosis. Rivaroxaban 2,5 mg- og 10 mg-tabletterne kan tages sammen med eller uden mad.
Rivaroxabans farmakokinetik er tilnærmelsesvis lineær op til omkring 15 mg én gang dagligt. Ved højere doser rivaroxaban vises en opløsningsbegrænset absorption med faldende biotilgængelighed og faldende absorptionsfrekvens ved øget dosis. Dette er mere markant i fastende tilstand end med samtidig fødeindtagelse. Variationen i rivaroxabans farmakokinetik er moderat med interindividuel variation (variationskoefficient) i intervallet 30 - 40 %.
Absorptionen af rivaroxaban er afhængig af, hvor det frigøres i mave-tarm-kanalen. Der blev rapporteret en 29 % og 56 % reduktion i AUC og C_{max}, sammenlignet med tabletten, når rivaroxaban-granulat frigøres i den proksimale tyndtarm. Eksponeringen reduceres ydeligere, når rivaroxaban frigøres i den distale tyndtarm eller ascenderende kolon. Derfor bør administration af rivaroxaban distalt til maven undgås, da dette kan medføre reduceret absorption og rivaroxaban-eksponering.
Biotilgængeligheden (AUC og C_{max}) var sammenlignelig for 20 mg rivaroxaban administreret oralt som en knust tablet blandet i æblemos eller suspenderet i vand og administreret via en mavesonde, efterfulgt af et flydende måltid, sammenlignet med en hel tablet. Ud fra den forudsigelige, dosisproportionale farmakokinetiske profil for rivaroxaban er det sandsynligt, at resultaterne for biotilgængelighed i dette studie også gælder for lavere rivaroxaban-doser.

Fordeling

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

Biotransformation og elimination

Ca. 2/3 af den administrerede rivaroxabandosis nedbrydes ved metabolisering, hvoraf halvdelen udskilles med urinen og den anden halvdel med fæces. Den sidste tredjedel af den administrerede dosis udskilles uændret i urinen, fortrinsvis via aktiv renal sekretion.
Rivaroxaban metaboliseres via CYP3A4, CYP2J2 og CYP-uafhængige mekanismer. Biotransformationen finder hovedsageligt sted ved oxidativ nedbrydning af morfolindelen og hydrolyse af amidbindingerne. In vitro-undersøgelser har vist, at rivaroxaban er et substrat for transportproteinerne P-gp (P-glycoprotein) og Bcrp (brystcancer-resistensprotein).
Uændret rivaroxaban er det vigtigste stof i humant plasma, idet der ikke forefindes nogen væsentlige eller aktive cirkulerende metabolitter. Rivaroxaban har en systemisk clearance på omkring 10 l/time, og kan således klassificeres som et lægemiddel med lav clearance. Efter indgift af 1 mg intravenøst er halveringstiden for elimination ca. 4,5 timer. Efter oral administration begrænses eliminationen af absorptionshastigheden. Eliminationen af rivaroxaban fra plasma foregår med terminale halveringstider på 5 - 9 timer hos unge og 11 - 13 timer hos ældre.

Særlige populationer

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

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

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

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

Nedsat leverfunktion
Hos cirrosepatienter med svagt nedsat leverfunktion (klassificeret som Child-Pugh-score A) sås der kun mindre ændringer i rivaroxabans farmakokinetik (gennemsnitlig stigning i AUC for rivaroxaban på 1,2 gange), hvilket næsten er sammenligneligt med den tilsvarende raske kontrolgruppe. Hos cirrosepatienter med moderat nedsat leverfunktion (klassificeret som Child-Pugh-score B) steg det gennemsnitlige AUC for rivaroxaban signifikant med 2,3 gange sammenlignet med raske frivillige. Ubunden AUC var øget med en faktor 2,6. Disse patienter havde også nedsat renal elimination af rivaroxaban i lighed med patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Der foreligger ikke data om patienter med svært nedsat leverfunktion.
Hæmningen af faktor Xa-aktiviteten steg med en faktor på 2,6 hos patienter med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med raske frivillige. PT-forlængelsen steg ligeledes med en faktor på 2,1. Patienter med moderat nedsat leverfunktion var mere følsomme over for rivaroxaban. Det resulterede i et stejlere PK/PD-forhold mellem koncentration og PT.
Rivaroxaban er kontraindiceret hos patienter med leversygdom, der er forbundet med koagulationsdefekt og en klinisk relevant blødningsrisiko, herunder cirrosepatienter med Child-Pugh B og C (se pkt. 4.3).

Nedsat nyrefunktion
Der sås en stigning i eksponeringen for rivaroxaban, der var korreleret med reduktionen i nyrefunktionen. Dette blev vurderet ved målinger af patienternes kreatininclearance. Hos personer med let (kreatininclearance 50 - 80 ml/min), moderat (kreatininclearance 30 - 49 ml/min) og svær

(kreatininclearance 15 - 29 ml/min) nedsat nyrefunktion sås der en stigning i plasmakoncentrationerne af rivaroxaban (AUC) på henholdsvis 1,4, 1,5 og 1,6 gange. Tilsvarende stigninger i de farmakodynamiske effekter var mere udtalte. Hos personer med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion var den samlede hæmning af faktor Xa-aktiviteten øget med en faktor på henholdsvis 1,5, 1,9 og 2,0 sammenlignet med raske frivillige. PT-forlængelsen steg ligeledes med en faktor på henholdsvis 1,3, 2,2 og 2,4. Der foreligger ingen data om patienter med kreatininclearance på < 15 ml/min.
På grund af rivaroxabans høje plasmaproteinbinding forventes det ikke, at lægemidlet er dialyserbart. Rivaroxaban bør ikke anvendes til patienter med en kreatininclearance på < 15 ml/min. Rivaroxaban skal bruges med forsigtighed til patienter med en kreatininclearance på 15 - 29 ml/min (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske data for patienter

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

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

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

Pædiatrisk population

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter en enkeltdosis, fototoksicitet, genotoksicitet, karcinogenicitet og juvenil toksicitet.
De effekter, der blev observeret ved toksicitetsstudier ved multiple doser, skyldtes hovedsageligt rivaroxabans unormalt høje farmakodynamiske aktivitet. Hos rotter observeredes øgede IgG- og IgA-plasmaniveauer ved klinisk relevante eksponeringsniveauer.
Der sås ingen virkning på fertiliteten hos han- eller hunrotter. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet, der er relateret til rivaroxabans farmakologiske virkningsmekanisme (f.eks. blødningskomplikationer). Embryo-føtal-toksicitet (post-implantationstab, forsinket/progressiv knogledannelse, hepatiske multiple svagt farvede pletter) og et øget antal tilfælde af almindelige misdannelser samt ændringer i placenta blev set ved klinisk relevante plasmakoncentrationer. I et præ- og postnatalt studie i rotter blev der set nedsat levedygtighed hos afkommet ved doser, der var toksiske for moderdyrene.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletkerne

Lactosemonohydrat
Natriumcroscarmellose (E468)
Natriumlaurylsulfat (E487)
Hypromellose 2910 (nominal viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Silica, kolloid vandfri (E551)
Magnesiumstearat (E572)

Filmovertræk

Macrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (nominal viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Titandioxid (E171)
Gul jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

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

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klare PVC/aluminium-blisterpakninger i æsker indeholdende 28, 56, 98, 100, 168 eller 196 filmovertrukne tabletter eller perforerede enkeltdosisblistre med 10 × 1 eller 100 × 1 tabletter.
HDPE-beholder med hvid uigennemsigtig polypropylenlukning med børnesikring og induktionsforseglet vat. Pakningsstørrelser med 30 eller 90 filmovertrukne tabletter.
HDPE-beholder med hvidt uigennemsigtigt skruelåg af ubrudte polypropylenfibre og med induktionsforseglet vat. Pakningsstørrelser med 500 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.

World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/20/1488/001-011

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. november 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 10 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 10 mg rivaroxaban.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukken tablet inderholder 27,90 mg lactose (som monohydrat), se pkt. 4.4.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Lyserøde, runde, bikonvekse filmovertrukne tabletter med en diameter på ca. 6,00 mm, præget med ”IL1” på den ene side og jævne på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

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

4.2 Dosering og administration

Dosering

Forebyggelse af VTE hos voksne patienter, der gennemgår planlagt hofteleds- eller knæledsalloplastik
Den anbefalede dosis er 10 mg rivaroxaban indtaget oral én gang dagligt. Første dosis skal tages 6 - 10 timer efter indgrebet, forudsat er der er opnået hæmostase.

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

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

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

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

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

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

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

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

For at understøtte skiftet fra 15 mg x2 dg til 20 mg efter dag 21 er en 4 ugers Rivaroxaban Accord-startpakning til behandling af DVT/PE tilgængelig.

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

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

Skift fra vitamin-K-antagonister (VKA) til rivaroxaban
For patienter, der behandles for DVT, PE og forebyggelse af recidiv, skal VKA-behandlingen seponeres, og Rivaroxaban Accord-behandlingen indledes, så snart INR ≤ 2,5.

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

Skift fra rivaroxaban til vitamin-K-antagonister (VKA)
Der er risiko for utilstrækkelig antikoagulation under skiftet fra rivaroxaban til VKA. Tilstrækkelig, kontinuerlig antikoagulation skal sikres under skift fra et antikoagulans til et andet. Det skal bemærkes, at rivaroxaban kan medføre forhøjet INR.
Hos patienter, der skifter fra rivaroxaban til VKA, skal VKA gives sideløbende, indtil INR ≥ 2,0.
I de første to dage af skifteperioden skal standard-initialdosis af VKA benyttes, hvorefter VKA doseres ud fra INR-målinger. I den periode, hvor patienten tager både Rivaroxaban Accord og VKA, bør INR tidligst måles 24 timer efter den seneste dosis rivaroxaban, men før den næste dosis. 24 timer efter seponering af Rivaroxaban Accord er det atter muligt at foretage pålidelige INR-målinger (se pkt. 4.5 og 5.2).

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

Skift fra rivaroxaban til parenterale antikoagulantia
Første dosis af det parenterale antikoagulans administreres på tidspunktet for næste planlagte administration af rivaroxaban.

Særlige populationer

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

- Til forebyggelse af VTE hos voksne patienter, der gennemgår planlagt hofteleds- eller knæledsalloplastik, kræves der ingen dosisjustering hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatinclearance 50 - 80 ml/min) eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30 - 49 ml/min) (se pkt. 5.2).

- Til behandling af DVT, behandling af PE og forebyggelse af recidiverende DVT og PE, kræves der ingen dosisjustering af den anbefalede dosis hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatinclearance 50 - 80 ml/min) (se pkt. 5.2).
  Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30 - 49 ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15 - 29 ml/min): Patienten skal behandles med 15 mg to gange dagligt i de første tre uger. Derefter, når den anbefalede dosis er 20 mg én gang dagligt, bør en dosisreduktion fra 20 mg én gang dagligt til 15 mg én gang dagligt overvejes, hvis det vurderes, at patientens risiko for blødning vejer tungere end risikoen for recidiverende PE og DVT. Anbefalingen af brug af 15 mg er baseret på farmakokinetisk modellering og er ikke undersøgt klinisk (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2).

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

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

Ældre population
Ingen dosisjustering (se pkt. 5.2)

Legemsvægt
Ingen dosisjustering (se pkt. 5.2)

Køn
Ingen dosisjustering (se pkt. 5.2)

Pædiatrisk population
Rivaroxabans sikkerhed og virkning hos børn fra 0 til 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data, og derfor bør Rivaroxaban Accord ikke anvendes til børn eller unge under 18 år.

Administration

Rivaroxaban Accord er til oral anvendelse.
Tabletterne kan tages sammen med og uden mad (se pkt. 4.5 og 5.2).

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

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

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Aktiv, klinisk signifikant blødning.

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

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

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

Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sædvanlig klinisk antikoagulationsovervågning anbefales i hele behandlingsperioden.

Blødningsrisiko

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

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

Flere patientgrupper har, som beskrevet nedenfor, øget risiko for blødning. Disse patienter skal kontrolleres omhyggeligt for tegn og symptomer på blødningskomplikationer og anæmi, når behandlingen er påbegyndt (se pkt. 4.8). Hos patienter, der får rivaroxaban til forebyggelse af VTE

efter planlagt hofteleds- eller knæledsalloplastik, kan det gøres ved regelmæssig lægeundersøgelse, hyppig observation af den kirurgiske sårdrænage og regelmæssig hæmoglobinbestemmelse. Ethvert fald i hæmoglobin eller blodtryk bør medføre søgning efter blødningskilde.

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

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) kan plasmakoncentrationerne af rivaroxaban være signifikant forhøjet (i gennemsnit 1,6 gange), hvilket kan medføre en øget blødningsrisiko.
Rivaroxaban Accord skal anvendes med forsigtighed hos patienter med en kreatininclearance på 15 - 29 ml/min. Rivaroxaban Accord bør ikke anvendes til patienter med kreatininclearance < 15 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2).
Rivaroxaban Accord anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30 - 49 ml/min), som samtidig behandles med andre lægemidler, der øger plasmakoncentrationen af rivaroxaban (se pkt. 4.5).

Interaktion med andre lægemidler

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

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

Andre risikofaktorer for blødning

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

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

Patienter med cancer

Patienter med malign sygdom kan samtidig have en større risiko for blødning og trombose. Den individuelle fordel ved antitrombotisk behandling skal opvejes mod blødningsrisikoen hos patienter med aktiv cancer, afhængigt af tumorens placering, antineoplastisk behandling og sygdomsstadiet. Tumorer, som befinder sig i mave-tarm-kanalen eller i urogenitalkanalen, er blevet forbundet med en større blødningsrisiko under rivaroxabanbehandlingen.
Hos patienter med maligne neoplasmer med en høj blødningsrisiko, er anvendelsen af rivaroxaban kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Patienter med kunstige hjerteklapper

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

Patienter med antifosfolipidsyndrom

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

Hoftebrudskirurgi

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

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

Rivaroxaban Accord 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.
For at reducere den potentielle blødningsrisiko ved neuraksial (epidural/spinal) anæstesi eller spinalpunktur hos patienter i behandling med rivaroxaban bør rivaroxabans farmakokinetiske profil tages i betragtning. Det er bedst at indsætte eller fjerne et epiduralkateter eller udføre lumbalpunktur, når den antikoagulerende virkning af rivaroxaban vurderes at være lav (se pkt. 5.2).
Der skal gå mindst 18 timer efter sidste administration af rivaroxaban, før et epiduralkateter fjernes. Efter fjernelse af katetret skal der gå mindst 6 timer, før den næste rivaroxabandosis administreres. Hvis traumatisk punktur forekommer, skal indtagelse af rivaroxaban udskydes i 24 timer.

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

Såfremt der er behov for invasive indgreb eller kirurgi, skal Rivaroxaban Accord 10 mg så vidt muligt seponeres mindst 24 timer før indgrebet, baseret på den behandlende læges kliniske vurdering. Såfremt indgrebet ikke kan udskydes, må den øgede blødningsrisiko afvejes mod behovet for hurtig intervention.

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

Ældre population

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

Dermatologiske reaktioner

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

Oplysninger om hjælpestofferne

Rivaroxaban Accord indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, hvilket vil sige, at det praktisk talt er natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

CYP3A4- og P-gp-hæmmere

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

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

Erythromycin (500 mg tre gange dagligt), som hæmmer CYP3A4 og P-gp i moderat grad, medførte en stigning på 1,3 gange i det gennemsnitlige AUC og C_{max} for rivaroxaban. Interaktionen med erythromycin er sandsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste patienter, men kan potentielt være signifikant hos højrisikopatienter.
Hos personer med let nedsat nyrefunktion medførte erythromycin (500 mg tre gange dagligt) en 1,8 gange forhøjelse i gennemsnitlig rivaroxaban-AUC og en 1,6 gange forhøjelse i C_{max} 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 C_{max}, sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Virkningen af erythromycin og virkningen af nedsat nyrefunktion er additive (se pkt. 4.4).

Fluconazol (400 mg én gang dagligt), der anses for at være en moderat CYP3A4-hæmmer, medførte en stigning i gennemsnitlig rivaroxaban-AUC med en faktor 1,4 og en stigning i gennemsnitlig C_{max} 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 risikofor, 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 fleremajor eller non-major klinisk relevante blødninger i alle behandlingsgrupper, når disse præparater blev givet samtidigt.

Warfarin

Skift af patienter fra vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0-3,0) til rivaroxaban (20 mg) eller fra rivaroxaban (20 mg) til warfarin (INR 2,0-3,0) øgede protrombintiden/INR (Neoplastin) mere end additivt (der kan forekomme individuelle INR-værdier på op til 12), hvorimod virkningerne på aPTT, hæmning af faktor Xa-aktiviteten og endogent trombinpotentiale var additive.
Såfremt den farmakodynamiske virkning af rivaroxaban ønskes undersøgt i skifteperioden, kan anti-faktor Xa-aktiviteten, PiCT og Heptest benyttes, idet disse test ikke påvirkes af warfarin. På dag 4 efter sidste dosis warfarin afspejler samtlige test (herunder PT, aPTT, hæmning af faktor Xa-aktivitet og ETP) kun effekten af rivaroxaban.
Såfremt den farmakodynamiske virkning af warfarin ønskes undersøgt i skifteperioden, kan INR-måling benyttes ved rivaroxabans C_{dal} (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 af CYP3A4), digoxin (substrat af P-gp), atorvastatin (substrat af CYP3A4 og P-gp) eller omeprazol (protonpumpehæmmer). Rivaroxaban hverken hæmmer eller inducerer væsentlige CYP-isoformer såsom CYP3A4.
Der er ikke observeret nogen klinisk relevant interaktion med fødevarer (se pkt. 4.2).

Laboratorieparametre

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

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).

Graviditet

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

Amning

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Rivaroxaban påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Besvimelse (hyppighed: ikke almindelig) og svimmelhed (hyppighed: almindelig) er indberettet (se pkt. 4.8). Patienter, der oplever disse bivirkninger, må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

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

Samlet blev 69.608 voksne patienter i 19 fase III-studier, og 488 pædiatriske patienter i to fase II studier og to fase III-studier eksponeret for rivaroxaban.

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

Indikation	Antal patienter*	Total daglig dosis	Maksimal varighed af behandlingen
Forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter, der gennemgår planlagt hofteleds- eller knæledsalloplastik	6.097	10 mg	39 dage
Forebyggelse af VTE hos medicinsk syge patienter	3.997	10 mg	39 dage
Behandling af dyb venetrombose (DVT), lungeemboli (LE) og forebyggelse af recidiv	6.790	Dag 1-21: 30 mg Fra og med dag 22: 20 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 (tabel 2) (se også pkt. 4.4. ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger” nedenfor). De hyppigst rapporterede blødninger var epistaxis (4,5 %) og blødning fra mave-tarm-kanalen (3,8 %).

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

Indikation	Alle blødning	Anæmi
Forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter, der gennemgår planlagt hofteleds- eller knæledsalloplastik	6,8 % af patienterne	5,9 % af patienterne
Forebyggelse af venøs tromboemboli hos medicinsk syge patienter	12,6 % af patienterne	2,1 % af patienterne
Behandling af dyb venetrombose (DVT), PE 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 bivirkninger blev anvendt
\# Fra VOYAGER PAD-studiet

Sammendrag af bivirkningerne i tabelform

De bivirkninger, der er set med rivaroxaban hos voksne og pædiatriske patienter, er sammenfattet i Tabel 3 nedenfor efter systemorganklasse (i henhold til MedDRA) og hyppighed.

Hyppighed defineres som:
Meget almindelig (≥ 1/10)
Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)
Ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100)
Sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000)
Meget sjælden (< 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 to fase II-studier og to fase III-studier hos pædiatriske patienter

Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Blod og lymfesystem				
Anæmi (herunder respektive laboratorie-parametre)	Trombocytose (inkl. forhøjet trombocyttal)[A], trombocytopeni			
Immunsystemet				
	Allergisk reaktion, allergisk dermatitis, angioødem og allergisk ødem		Anafylaktiske reaktioner, herunder anafylaktisk shock	
Nervesystemet				
Svimmelhed, hovedpine	Cerebral og intrakraniel blødning, synkope			
Øjne				
Blødning i øjet (herunder konjunktiva)				
Hjerte				
	Takykardi			
Vaskulære sygdomme				
Hypotension, hæmatom				
Luftveje, thorax og mediastinum				
Epistaxis, hæmoptyse			Eosinofil pneumoni	
Mave-tarm-kanalen				
Gingival blødning, blødning fra mave-tarm-kanalen (herunder rektal blødning), gastrointestinale og abdominale smerter, dyspepsi, nausea, obstipation[A], diaré, opkastning[A]	Mundtørhed			
Lever og galdeveje				
Forhøjede aminotransferaser	Nedsat leverfunktion, forhøjet bilirubin, forhøjet basisk serumfosfatase[A], forhøjet GGT[A]	Gulsot, stigning i konjungeret bilirubin (med eller uden samtidig stigning i ALAT), koletase, hepatitis (inklusive hepatocellulær skade)		

Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Hud og subkutane væv				
Pruritus (herunder ikke almindelige tilfælde af generaliseret pruritus), udslæt, ekkymose, kutan og subkutan blødning	Urticaria		Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, DRESS syndrom	
Knogler, led, muskler og bindevæv				
Ekstremitets-smerter[A]	Hæmartrose	Muskelblødning		Kompartment-syndrom sekundært til blødning
Nyrer og urinveje				
Blødning i urogenitalkanalen (herunder hæmaturi og menoragi[B]), nedsat nyrefunktion (herunder forhøjet blod-kreatinin og blod-urinstof)				Nyresvigt/akut nyresvigt sekundært til blødning, der er tilstrækkelig til at medføre hypoperfusion, antikoagulantiarelateret nefropati
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet				
Feber[A], perifert ødem, nedsat generel styrke og energi (herunder træthed og asteni)	Utilpashed	Lokaliseret ødem[A]		
Undersøgelser				
	Forhøjet laktat-dehydrogenase[A], forhøjet lipase[A], forhøjet amylase[A]			
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer				
Blødning efter procedurer (herunder postoperativ anæmi og blødning fra sår), kontusion, sårsekretion[A]		Vaskulær pseudoaneurisme[C]		

A Iagttaget ved forebyggelse af VTE hos voksne patienter, som fik foretaget hofteleds- eller knæledsalloplastik.

B Iagttagetved 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 koronar intervention).

* 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 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 får samtidig behandling, der påvirker hæmostasen (se pkt. 4.4 ”Blødningsrisiko”).
Menstruationsblødningen kan være kraftigere og/eller forlænget.
Blødningskomplikationer kan optræde som svaghed, bleghed, svimmelhed, hovedpine eller uforklarlig hævelse, dyspnø og uforklarligt shock. I nogle tilfælde er der som følge af anæmi set symptomer på kardial iskæmi som f.eks. brystsmerter eller angina pectoris.
Der er for rivaroxaban indberettet kendte komplikationer sekundære til svær blødning som f.eks. kompartmentsyndrom og nyresvigt som følge af hypoperfusion eller antikoagulantia-relateret nefropati. Der skal derfor tages højde for risikoen for blødning, når tilstanden hos en patient, der får antikoagulans, evalueres.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der er indberettet sjældne tilfælde af overdosering på op til 1.960 mg. I tilfælde af overdosering, skal patienten observeres tæt for blødningskomplikationer eller andre bivirkninger (se pkt. ”Behandling af blødning”). Den begrænsede absorption forventes at medføre en *ceiling*-effekt uden yderligere stigning i den gennemsnitlige plasmakoncentration ved supraterapeutiske doser på 50 mg rivaroxaban eller højere.
Der findes en specifik antidot (andexanet alfa), der antagoniserer rivaroxabans farmakodynamiske virkning (se produktresuméet for andexanet alfa).
Ved overdosering med rivaroxaban kan det overvejes at bruge aktivt kul til at reducere absorptionen.

Behandling af blødning

Såfremt der optræder blødningskomplikationer hos en patient, der får rivaroxaban, skal næste rivaroxaban-administration udsættes eller behandlingen seponeres efter lægens vurdering.
Rivaroxaban har en halveringstid på ca. 5 - 13 timer (se pkt. 5.2). Behandlingen tilpasses individuelt efter blødningens sværhedsgrad og sted. Hensigtsmæssig symptomatisk behandling kan benyttes efter behov som f.eks. mekanisk kompression (f.eks. for svær epistaxis), kirurgisk hæmostase med blodstandsende indgreb, væskesubstitution og hæmodynamisk understøttelse, blodprodukter (pakkede røde blodlegemer eller frisk frosset plasma afhængigt af den tilknyttede anæmi eller koagulopati) eller blodplader.
Såfremt blødningen ikke kan standses med ovennævnte tiltag, bør administration af enten en specifik faktor Xa-inhibitor antidot (andexanet alfa), som antagoniserer den farmakodynamiske virkning af rivaroxaban eller en specifik prokoagulant middel, som f.eks. protrombinkomplekskoncentrat (PCC), aktiveret protrombinkomplekskoncentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa), overvejes. Der er imidlertid på nuværende tidspunkt yderst begrænsede erfaringer med brug af disse lægemidler hos personer, der får rivaroxaban. Anbefalingen er desuden baseret på begrænsede, ikke-kliniske data. Det bør overvejes at redosere og titrere rekombinant faktor VIIa afhængigt af bedringen i blødningen.

Afhængigt af lokal tilgængelighed bør det overvejes at konsultere en koagulationsekspert i tilfælde af større blødninger (se pkt. 5.1).

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamisk virkning

Der er set dosisafhængig hæmning af faktor Xa-aktivitet hos mennesker. Protrombintiden (PT) påvirkes af rivaroxaban i forhold til dosis og i tæt sammenhæng med plasmakoncentrationerne (r-værdi lig med 0,98), hvis der anvendes Neoplastin til analysen. Andre reagenser ville give andre resultater. PT skal måles i sekunder, da INR kun kalibreres og valideres for coumariner og ikke kan anvendes i forbindelse med andre antikoagulantia. Hos patienter, som gennemgik større ortopædkirurgiske indgreb, lå 5/95-percentilerne for PT (Neoplastin) 2-4 timer efter indtagelse af tabletterne (dvs. da der var opnået maksimal effekt) på mellem 13 og 25 sekunder (baselineværdier før kirurgi 12 til 15 sek.).
I et klinisk farmakologisk studie af ophævelse af rivaroxabans farmakodynamiske egenskaber hos raske voksne forsøgspersoner (n = 22) undersøgte man virkningerne af enkeltdoser (50 IE/kg) af to forskellige typer PCC, en 3-faktor PCC (faktor II, IX og X) og en 4-faktor PCC (faktor II, VII, IX og X). 3-faktor PCC'en reducerede middelværdierne af neoplastin-PT med ca. 1,0 sekund inden for 30 minutter sammenlignet med reduktioner på ca. 3,5 sekunder observeret med 4-faktor PCC'en. Til gengæld havde 3-faktor PCC'en en større og hurtigere samlet effekt på ophævelse af ændringer i endogen trombingenerering end 4-faktor PCC'en (se pkt. 4.9).
Den aktiverede partielle tromboplastintid (aPTT) og Heptest forlænges også i forhold til dosis, men de anbefales ikke til vurdering af rivaroxabans farmakodynamiske effekt.
Der er ikke behov for overvågning af koagulationsparametrene under behandling med rivaroxaban som klinisk rutine.
Hvis det imidlertid er klinisk indiceret, kan rivaroxaban-niveauerne måles ved kalibrerede kvantitative anti-faktor Xa-test (se pkt. 5.2).

Klinisk virkning og sikkerhed

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

Der blev foretaget en sammenligning mellem indtagelse af 10 mg rivaroxaban én gang dagligt tidligst 6 timer efter operationen og 40 mg enoxaparin givet én gang dagligt, startende 12 timer før operationen.
I alle tre fase III-studier (se tabel 4) medførte indtagelsen af rivaroxaban en signifikant reduktion i den samlede forekomst af VTE (alle former for venografisk detekteret eller symptomatisk DVT, ikke-letal PE og dødsfald) og alvorlig VTE (proksimal DVT, ikke-letal PE og VTE-relateret dødsfald), som var de på forhånd specificerede primære og væsentligste sekundære effektendepunkter. Desuden var forekomsten af symptomatisk VTE (symptomatisk DVT, ikke-letal PE og VTE-relateret dødsfald) i alle tre studier lavere hos patienter, der blev behandlet med rivaroxaban, end hos patienter, der blev behandlet med enoxaparin.
I forbindelse med det overordnede sikkerhedsendepunkter, større blødning, blev der påvist sammenlignelige forekomster hos patienter, der blev behandlet med 10 mg rivaroxaban, og patienter, der blev behandlet med 40 mg enoxaparin.

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

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

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

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

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

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

I Einstein DVT blev 3.449 patienter med akut DVT undersøgt for behandling af DVT og forebyggelse af recidiverende DVT og PE (patienter med symptomatisk PE blev udelukket fra dette studie). Behandlingsvarigheden var 3, 6 eller 12 måneder afhængigt af investigators kliniske vurdering.
I den indledende 3-ugersbehandling af akut DVT fik patienterne 15 mg rivaroxaban to gange dagligt. Der fortsattes derefter med 20 mg rivaroxaban én gang dagligt.

I Einstein PE blev 4.832 patienter med akut PE undersøgt for behandling af PE og forebyggelse af recidiverende DVT og PE. Behandlingsvarigheden var 3, 6 eller 12 måneder afhængigt af investigators kliniske vurdering.
I den indledende behandling af akut PE fik patienterne 15 mg rivaroxaban to gange dagligt i tre uger. Der fortsattes derefter med 20 mg rivaroxaban én gang dagligt.

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

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

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

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

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

I DVT-studiet Einstein (se tabel 5) blev rivaroxaban påvist at være non-inferiørt sammenlignet med enoxaparin/VKA med hensyn til det primære effektendepunkt ($p < 0,0001$ (test for non-inferioritet), *hazard* ratio (HR): 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (test for superioritet)). Den på forhånd fastsatte kliniske nettofordel (primært effektendepunkt plus større blødninger) indberettedes med en HR på 0,67 (95 % KI: 0,47 - 0,95), nominel p-værdi $p = 0,027$) til fordel for rivaroxaban. INR-værdierne var inden for det terapeutiske område som middelværdi 60,3 % af tiden for middel-behandlingsvarigheden på 189 dage, og henholdsvis 55,4 %, 60,1 % og 62,8 % af tiden i grupperne med planlagt behandlingstid i 3, 6 og 12 måneder. I enoxaparin/VKA-gruppen var der ingen klar sammenhæng mellem niveauet for middel-center-TTR på centerniveau (Time in Target INR Range på 2,0 - 3,0) i de lige store tertiler og forekomsten af recidiverende VTE ($p = 0,032$ for interaktion). I henhold til center var HR med rivaroxaban i forhold til warfarin i den højeste tertil 0,69 (95 % KI: 0,35 - 1,35).

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

Tabel 5: Effekt- og sikkerhedsresultater fra fase III Einstein DVT

Studiepopulation	**3.449 patienter med symtomatisk akut dyb ventrombose**	
Terapeutisk dosis og varighed	**Rivaroxaban[a)]** **3, 6 eller 12 måneder** **N=1.731**	**Enoxaparin/VKA[b)]** **3, 6 eller 12 måneder** **N=1.718**
Symtomatisk recidiverende VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symtomatisk recidiverende PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symtomatisk recidiverende DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symtomatisk PE og DVT	1 (0,1 %)	0
Dødelig PE/død, hvor PE ikke kan udelukkes	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Større eller klinisk relevant mindre blødning	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Større blødning	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) Rivaroxaban 15 mg to gange dagligt i tre uger efterfulgt af 20 mg én gang dagligt
b) Enoxaparin i mindst 5 dage overlappet med og efterfulgt af VKA
* p < 0,0001 (non-inferioritet i forhold til en forudspecificeret HR på 2,0); HR: 0,680 (0,443 - 1,042), p=0,076 (superioritet)

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

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

Tabel 6: Effekt- og sikkerhedsresultater fra fase III Einstein PE

Studiepopulation	**4.832 patienter med akut symtomatisk PE**	
Terapeutisk dosis og varighed	**Rivaroxaban[a)]** **3, 6 eller 12 måneder** **N=2.419**	**Enoxaparin/VKA[b)]** **3, 6 eller 12 måneder** **N=2.413**
Symtomatisk recidiverende VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symtomatisk recidiverende PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symtomatisk recidiverende DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symtomatisk PE og DVT	0	2 (<0,1 %)
Dødelig PE/Død, hvor PE inte 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 dagligt i tre uger efterfulgt af 20 mg én gang dagligt
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 7).

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

Studiepopulation	**8.281 patienter med akut symtomatisk DVT eller PE**	
Terapeutisk dosis og varighed	**Rivaroxaban[a)]** **3, 6 eller 12 måneder** **N=4.150**	**Enoxaparin/VKA[b)]** **3, 6 eller 12 måneder** **N=4.131**
Symtomatisk recidiverende VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symtomatisk recidiverende PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symtomatisk recidiverende DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symtomatisk PE og DVT	1 (>0,1 %)	2 (<0,1 %)
Dødelig PE/død hvor PE inte 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 dagligt i tre uger efterfulgt af 20 mg én gang dagligt
b) Enoxaparin i mindst 5 dage, overlappende med og efterfulgt af VKA
* p < 0,0001 (non-inferioritet i forhold til en forudspecificeret HR på 1,75); HR: 0,886 (0,661 – 1,186)

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

I studiet Einstein Extension (se tabel 8) viste rivaroxaban sig superiør sammenlignet med placebo med

hensyn til primære og sekundære effektendepunkter. For det primære sikkerhedsendepunkt (større blødninger) var der en ikke-signifikant numerisk højere frekvens af patienter i behandling med rivaroxaban 20 mg én gang dagligt 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 dagligt sammenlignet med placebo.

Tabel 8: Effekt- og sikkerhedsresultater fra Einstein Extension fase III

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

a) Rivaroxaban 20 mg én gang dagligt
* p < 0,0001 (superioritet), HR: 0,185 (0,087 - 0,393)

I Einstein Choice-studiet (se tabel 9) var både rivaroxaban 20 mg og 10 mg superior sammenlignet med 100 mg acetylsalicylsyre med hensyn til det primære effektendepunkt. Det vigtigste sikkerhedsendepunkt (større blødninger) var for patienter behandlet med rivaroxaban 20 mg og 10 mg én gang dagligt sammenligneligt med 100 mg acetylsalicylsyre.

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

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

* p < 0,001(superioritet) rivaroxaban 20 mg én gang dagligt *vs.* ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,34 (0,20-0,59)
** p < 0,001 (superioritet) rivaroxaban 10 mg én gang dagligt *vs.* ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,26 (0,14-0,47)
[+] Rivaroxaban 20 mg én gang dagligt *vs.* ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,44 (0,27-0,71), p = 0,0009 (nominel)
[++] Rivaroxaban 10 mg én gang dagligt *vs.* ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,32 (0,18-0,55), p < 0,0001 (nominel)

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

I et ikke-interventionstudie efter godkendelsen med flere end 40.000 patienter uden cancer i anamnesen fra fire lande blev rivaroxaban ordineret til behandling eller forebyggelse af DVT og LE. Hændelsesraterne pr. 100 patientår for symptomatiske/klinisk åbenbare VTE/tromboemboliske

hændelser, der førte til indlæggelse, lå i intervallet 0,64 (95 % KI 0,40 - 0,97) i Storbritannien til 2,30 (95 % KI 2,11 - 2,51) for Tyskland. Blødning, der førte til indlæggelse, forekom med hændelsesrater pr. 100 patientår på 0,31 (95 % KI 0,23 - 0,42) for intrakraniel blødning, 0,89 (95 % KI 0,67 - 1,17) for gastrointestinal blødning, 0,44 (95 % KI 0,26 - 0,74) for urogenital blødning og 0,41 (95 % KI 0,31 - 0,54) for anden blødning.

Højrisikopatienter med tredobbelt positiv antifosfolipidsyndrom

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

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Rivaroxaban absorberes hurtigt, og den maksimale koncentration (C_{max}) opnås 2 - 4 timer efter indtagelsen af tabletten.
Den orale absorption af rivaroxaban er næsten fuldstændig, og den orale biotilgængelighed er høj (80 - 100 %) for 2,5 mg- og 10 mg-tabletten uafhængigt af fastende tilstand eller fødeindtagelse. Indtagelse af mad påvirker ikke rivaroxabans AUC eller C_{max} efter en 2,5 mg- og 10 mg-dosis. Rivaroxaban 2,5 mg- og 10 mg-tabletter kan tages sammen med eller uden mad. Rivaroxabans farmakokinetik er tilnærmelsesvis lineær op til omkring 15 mg én gang dagligt. Ved højere doser rivaroxaban vises en opløsningsbegrænset absorption med faldende biotillgængelighed og faldende absorptionsfrekvens ved øget dosis. Dette er tydeligere i fastende tilstand end efter indtagelse af føde. Variabiliteten i rivaroxabans farmakokinetik er moderat med en inter-individuel variabilitet (CV%), der ligger mellem 30 % og 40 %, bortset fra på operationsdagen og dagen efter, hvor variabiliteten i eksponering er høj (70 %).
Absorptionen af rivaroxaban er afhængig af, hvor det frigøres i mave-tarm-kanalen. Der blev rapporteret en 29 % og 56 % reduktion i AUC og C_{max}, sammenlignet med tabletten, når rivaroxaban-granulat frigøres i den proksimale tyndtarm. Eksponeringen reduceres ydeligere, når rivaroxaban frigøres i den distale tyndtarm, eller ascenderende kolon. Derfor bør administration af rivaroxaban distalt til maven undgås, da dette kan medføre reduceret absorption og rivaroxaban-eksponering.

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

Fordeling

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

Biotransformation og elimination

Ca. 2/3 af den administrede rivaroxabandosis nedbrydes ved metabolisering, hvoraf halvdelen udskilles med urinen og den anden halvdel med fæces. Den sidste tredjedel af den administrerede dosis udskilles uændret i urinen, fortrinsvis via aktiv renal sekretion.
Rivaroxaban metaboliseres via CYP3A4, CYP2J2 og CYP-uafhængige mekanismer. Biotransformationen finder hovedsageligt sted ved oxidativ nedbrydning af morfolindelen og hydrolyse af amidbindingerne.
In vitro-undersøgelser har vist, at rivaroxaban er et substrat af transportproteinerne P-gp (P-glycoprotein) og Bcrp (brystcancer-resistensprotein).
Uændret rivaroxaban er det vigtigste stof i humant plasma, idet der ikke forefindes nogen væsentlige eller aktive cirkulerende metabolitter. Rivaroxaban har en systemisk clearance på omkring 10 l/t og kan således klassificeres som et lægemiddel med lav clearance. Efter indgift af 1 mg intravenøst er halveringstiden for elimination ca. 4,5 timer. Efter oral administration begrænses eliminationen af absorptionshastigheden. Eliminationen af rivaroxaban fra plasma foregår med terminale halveringstider på 5-9 timer hos unge og 11-13 timer hos ældre.

Særlige populationer

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

Ældre population

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

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

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

Nedsat leverfunktion
Hos cirrosepatienter med svagt nedsat leverfunktion (klassificeret som Child-Pugh 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 til patienter med leversygdom, der medfører koagulationsdefekt og en klinisk relevant blødningsrisiko, herunder cirrosepatienter med Child-Pugh B og C (se pkt. 4.3).

Nedsat nyrefunktion
Der sås en stigning i eksponeringen for rivaroxaban, som var korreleret med reduktionen i nyrefunktionen. Dette blev vurderet ved målinger af patienternes kreatininclearance.

Hos personer med let (kreatininclearance 50 - 80 ml/min), moderat (kreatininclearance 30 - 49 ml/min) og svært (kreatininclearance 15 - 29 ml/min) nedsat nyrefunktion sås der en stigning i plasmakoncentrationerne af rivaroxaban (AUC) på henholdsvis 1,4, 1,5 og 1,6 gange. Tilsvarende stigninger i de farmakodynamiske effekter var mere udtalte. Hos personer med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion var den samlede hæmning af faktor Xa-aktiviteten øget med en faktor på henholdsvis 1,5, 1,9 og 2,0 sammenlignet med raske frivillige. PT-forlængelsen steg ligeledes med en faktor på henholdsvis 1,3, 2,2 og 2,4. Der foreligger ingen data om patienter med kreatininclearance på < 15 ml/min.
På grund af rivaroxabans høje plasmaproteinbinding forventes det ikke, at lægemidlet er dialysabelt. Rivaroxaban bør ikke bruges til patienter med en kreatininclearance på < 15 ml/min. Rivaroxaban skal bruges med forsigtighed til patienter med en kreatininclearance på 15 - 29 ml/min (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske data for patienter

Hos patienter, der fik rivaroxaban 10 mg én gang dagligt til forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE), var den geometriske middelkoncentration (90 % *prediction*-interval) 2-4 timer og ca. 24 timer efter administration henholdsvis 101 (7 - 273) og 14 (4 - 51) mikrog/l, hvilket stort set svarer til maksimums- og minimumskoncentrationerne i doseringsintervallet.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Det farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold (PK/PD) mellem rivaroxabans plasmakoncentrationer og forskellige PD-endepunkter (faktor Xa-hæmning, PT, aPTT, Heptest) er blevet evalueret efter indgivelse i et bredt dosisinterval (5 - 30 mg 2 gange dagligt). Forholdet mellem koncentrationen af rivaroxaban og faktor Xa-aktiviteten blev bedst beskrevet af en E_{max}-model. Den liniære interceptmodel beskrev generelt data bedre for PT. Hældningen varierede betydeligt afhængig af de forskellige anvendte PT-reagenser. Når der blev anvendt Neoplastin PT, var baseline PT omkring 13s og hældningen var omkring 3 - 4s/(100 mikrog/l). Resultaterne af PK/PD-analyserne i fase II og III var konsistente med de data, der blev fundet hos raske forsøgspersoner. Hos patienter var *baseline* faktor Xa og -PT påvirket af det kirurgiske indgreb, hvilket resulterede i en ændring i koncentration-PT-hældningen mellem dagen efter det kirurgiske indgreb og steady-state.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning for indikationen primær forebyggelse af VTE hos børn og unge op til 18 år er ikke klarlagt.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter en enkeltdosis, fototoksicitet, genotoksicitet, karcinogenicitet og juvenil toksicitet.
De effekter, der blev observeret ved toksicitetsstudier ved multiple doser, skyldtes hovedsageligt rivaroxabans unormalt høje farmakodynamiske aktivitet. Hos rotter ansås de øgede IgG- og IgA-plasmaniveauer for at være klinisk relevante eksponeringsnuveauer.
Der sås ingen virkning på fertiliteten hos han- eller hunrotter. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet, som er relateret til rivaroxabans farmakologiske virkningsmekanisme (f.eks. blødningskomplikationer). Embryo-føtal-toksicitet (post-implantationstab, forsinket/progressiv knogledannelse, hepatiske multiple svagt farvede pletter) og et øget antal tilfælde af almindelige misdannelser samt ændringer i placenta blev set ved klinisk relevante plasmakoncentrationer. I et præ-

og postnatalt studie i rotter blev der set nedsat levedygtighed hos afkommet ved doser, som var toksiske for moderdyrene.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletkerne

Lactosemonohydrat
Natriumcroscarmellose (E468)
Natriumlaurylsulfat (E487)
Hypromellose 2910 (nominal viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Silica, kolloid vandfri (E551)
Magnesiumstearat (E572)

Filmovertræk

Macrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (nominal viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Titandioxid (E171)
Rød jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

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

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klare PVC/aluminium-blisterpakninger i æsker indeholdende 5, 10, 14, 28, 30, 98 eller 100 filmovertrukne tabletter eller perforerede enkeltdosisblistre med 10 × 1 eller 100 × 1 tabletter.
HDPE-beholder med hvid uigennemsigtig polypropylenlukning med børnesikring og induktionsforseglet vat. Pakningsstørrelser med 30 eller 90 filmovertrukne tabletter.
HDPE-beholder med hvidt uigennemsigtigt skruelåg af ubrudte polypropylenfibre og med induktionsforseglet vat. Pakningsstørrelser med 500 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

Knusning af tabletter

Rivaroxaban-tabletterne kan knuses og suspenderes i 50 ml vand og administreres via en nasogastrisk sonde eller anden ernæringssonde til ventriklen, efter korrekt placering af sonden i mavesækken er blevet bekræftet. Derefter skal sonden skylles med vand. Da absorption af rivaroxaban afhænger af frigivelsesstedet for det aktive stof, skal administration af rivaroxaban distalt for mavesækken undgås, da det kan føre til en nedsat absorption og dermed en nedsat eksponering for det aktive stof. Enteral ernæring er ikke påkrævet med det samme efter administration af tabletterne med 10 mg.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1488/012-023

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. november 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 15 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 15 mg rivaroxaban.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver filmovertrukket tablet indeholder 20,920 mg lactose (som monohydrat), se pkt. 4.4.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Røde, runde bikonvekse filmovertrukne tabletter med en diameter på ca. 5,00 mm, præget med ”IL” på den ene side og ”2” på den anden side.

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 (PE) 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 fra 30 kg til 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 dagligt, hvilket samtidig er anbefalet maksimal dosis.

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

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

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

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

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

For at understøtte skiftet fra 15 mg x2 dg til 20 mg efter dag 21 er en 4 ugers Rivaroxaban Accord-startpakning til behandling af DVT/PE tilgængelig.

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

Såfremt en dosis overspringes i den fortsatte behandlingsfase med én tablet én gang dagligt, skal patienten straks tage Rivaroxaban Accord. Næste dag skal patienten fortsætte med den ordinerede dosering på én tablet én gang dagligt. 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 Accord hos børn og unge i alderen under 18 år skal påbegyndes efter mindst 5 dages indledende parenteral antikoagulerende behandling (se pkt. 5.1).

Dosis for børn og unge beregnes baseret på legemsvægt.
- Legemsvægt fra 30 til 50 kg: en dosis på 15 mg rivaroxaban én gang dagligt anbefales. Dette er den maksimale daglige dosis.
- Legemsvægt på 50 kg eller derover: en dosis på 20 mg rivaroxaban én gang dagligt anbefales. Dette er den maksimale daglige dosis.
- For patienter med en legemsvægt mindre end 30 kg, læs produktresuméet for andre markedsførte lægemidler, der indeholder rivaroxaban granulat til oral suspension.

Barnets vægt skal overvåges, og dosis skal regelmæssigt gennemgås. Dette er 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

- Forebygge apopleksi og systemisk emboli, VKA-behandlingen skal seponeres, og Rivaroxaban Accord-behandlingen indledes, så snart INR (International Normalized Ratio)-værdien er ≤ 3,0.
- Behandling af DVT, PE og forebyggelse af recidiv hos voksne samt behandling af VTE og forebyggelse af recidiv hos pædiatriske patienter:
  VKA-behandlingen seponeres, og Rivaroxaban Accord-behandlingen indledes, så snart INR ≤ 2,5.

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

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

Der er risiko for utilstrækkelig antikoagulation under skiftet fra rivaroxaban til VKA. Tilstrækkelig, kontinuerlig antikoagulation skal sikres under skift fra et antikoagulans til et andet. Det skal bemærkes, at rivaroxaban kan medføre forhøjet INR.
Hos patienter, der skifter fra rivaroxaban til VKA, skal VKA gives sideløbende, indtil INR ≥ 2,0. I de første to dage af skifteperioden skal standard-initialdosis af VKA benyttes, hvorefter VKA doseres ud fra INR-målinger. I den periode, hvor patienten tager både rivaroxaban og VKA, bør INR tidligst måles 24 timer efter den seneste dosis rivaroxaban, men før den næste dosis. 24 timer efter seponering af Rivaroxaban Accord er det atter muligt at foretage pålidelige INR-målinger (se pkt. 4.5 og 5.2).

Pædiatriske patienter:
Børn, som skifter fra Rivaroxaban Accord til VKA, skal fortsætte med Rivaroxaban Accord 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 Accord. Det tilrådes at fortsætte sideløbende administration af Rivaroxaban Accord og VKA, indtil INR er ≥ 2,0. 24 timer efter seponering af Rivaroxaban Accord er det atter muligt at foretage pålidelige INR-målinger (se ovenfor og pkt. 4.5).

Skift fra parenterale antikoagulantia til rivaroxaban

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

Skift fra rivaroxaban til parenterale antikoagulantia

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

<u>Særlige populationer</u>

Nedsat nyrefunktion

<u>Voksne:</u>

Der foreligger begrænsede kliniske data for patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min), og disse data indikerer, at plasmakoncentrationerne af rivaroxaban

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

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

- Til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren er den anbefalede dosis 15 mg én gang dagligt (se pkt. 5.2).

- Til behandling af DVT, behandling af PE og forebyggelse af recidiverende DVT og PE: Patienten skal behandles med 15 mg to gange dagligt i de første tre uger. Derefter, når den anbefalede dosis 20 mg er én gang dagligt, bør en dosisreduktion fra 20 mg én gang dagligt til 15 mg én gang dagligt overvejes, hvis det vurderes, at patientens risiko for blødning vejer tungere end risikoen for recidiverende PE og DVT. Anbefalingen af brug af 15 mg er baseret på farmakokinetisk modellering og er ikke undersøgt klinisk (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2).
  Når den anbefalede dosis er 10 mg én gang dagligt, kræves der ingen dosisjustering af den anbefalede dosis.

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

Pædiatrisk population:
- Børn og unge med let nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate 50-80 ml/min/1,73 m^2): 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 m^2): Rivaroxaban Accord bør ikke anvendes, da der ikke foreligger kliniske data (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion
Rivaroxaban Accord 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 Accord 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 Accord-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 Accord 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 én gang dagligt (eller 10 mg rivaroxaban én gang dagligt 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 Accord 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 Accord er til oral anvendelse.
Tabletterne skal tages sammen med mad (se pkt. 5.2).

Knusning af tabletter
Til patienter, der ikke er i stand til at sluge hele tabletter, kan Rivaroxaban Accord-tabletten administreres oralt ved at knuse tabletten og blande den med vand eller æblemos umiddelbart før indtagelse. Administration af knuste Rivaroxaban Accord 15 mg eller 20 mg filmovertrukne tabletter skal straks efterfølges af mad.
Den knuste Rivaroxaban Accord--tablet kan også gives via en mavesonde (se pkt. 5.2 og 6.6).

Børn og unge, der vejer fra 30 kg til 50 kg
Rivaroxaban Accord er til oral anvendelse.
Patienten skal rådes til at sluge tabletten sammen med væske. Den bør også tages sammen med mad (se pkt. 5.2). Tabletterne 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.

Tabletten må ikke deles i et forsøg på at opnå en del af en tabletdosis.

Knusning af tabletter
For patienter, som ikke er i stand til at sluge hele tabletter, bør der anvendes andre markedsførte lægemidler, der indeholder rivaroxaban granulat til oral suspension. Hvis den orale suspension ikke umiddelbart er tilgængelig, når doser på 15 mg eller 20 mg rivaroxaban ordineres, kan der opnås disse doser ved at knuse tabletten med 15 mg eller 20 mg, og blande den med vand eller æblemos umiddelbart før brug og administrere oralt. Den knuste tablet kan gives via en nasogastrisk sonde eller anden ernæringssonde til ventriklen (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 aneurysmer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormiteter.

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

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

Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sædvanlig klinisk antikoagulationsovervågning anbefales i hele behandlingsperioden.

Blødningsrisiko

Som ved andre antikoagulantia bør patienter, som får Rivaroxaban Accord, overvåges nøje for tegn på blødning. I tilfælde med øget risiko for blødning bør Rivaroxaban Accord anvendes med forsigtighed. Behandlingen med Rivaroxaban Accord 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 Accord skal bruges med forsigtighed til patienter med en kreatininclearance på 15-29 ml/min. Rivaroxaban Accord bør ikke anvendes til patienter med kreatininclearance < 15 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2).
Rivaroxaban Accord 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 Accord bør ikke anvendes til børn og unge med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 50 ml/min/1,73 m^2), da der ikke foreligger nogen kliniske data.

Interaktion med andre lægemidler

Rivaroxaban Accord 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 samtidigt 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 serotonin reuptake-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 gastroøsofageal refluks)
- vaskulær retinopati
- bronkiektase eller lungeblødning i anamnesen

Patienter med cancer

Patienter med malign sygdom kan samtidig have en større risiko for blødning og trombose. Den individuelle fordel ved antitrombotisk behandling skal opvejes mod blødningsrisikoen hos patienter med aktiv cancer, afhængigt af tumorens placering, antineoplastisk behandling og sygdomsstadiet. Tumorer, som befinder sig i mave-tarm-kanalen eller i urogenitalkanalen, er blevet forbundet med en større blødningsrisiko under rivaroxabanbehandlingen.
Hos patienter med maligne neoplasmer med en høj blødningsrisiko, er anvendelsen af rivaroxaban kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Patienter med kunstige hjerteklapper

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

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 cerebral iskæmi (TIA) i anamnesen.

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

Rivaroxaban Accord 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.

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.

Spinal/epiduralanæstesi eller -punktur

I forbindelse med neuraksial anæstesi (spinal/epiduralanæstesi) eller spinal/epiduralpunktur, har patienter, som får antitrombotika til forebyggelse af tromboemboliske komplikationer, risiko for at udvikle epiduralt eller spinalt hæmatom, hvilket kan føre til langvarig eller permanent paralyse. Risikoen for disse hændelser kan stige ved postoperativ brug af permanent epiduralkateter eller samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen. Risikoen kan også stige ved traumatisk eller gentagen epidural- eller spinalpunktur. Patienten skal overvåges hyppigt for symptomer på neurologisk svækkelse (f.eks. følelsesløshed eller svaghed i benene og afførings- eller vandladningsforstyrrelser). Hvis der bemærkes neurologisk svækkelse, skal der øjeblikkeligt stilles en diagnose og iværksættes behandling. Før neuraksial intervention skal lægen afveje de mulige fordele med risikoen hos patienter, der får antikoagulantia, og hos patienter, der skal have antikoagulantia til tromboprofylakse. Der er ingen klinisk erfaring med anvendelse af 15 mg 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 Accord. I sådanne tilfælde seponeres rivaroxaban, og en korttidsvarende parenteral antikoagulant overvejes.

Dosisanbefaling før og efter invasive indgreb og kirurgi

Såfremt der er behov for invasive indgreb eller kirurgi, skal Rivaroxaban Accord 15 mg så vidt muligt seponeres mindst 24 timer før indgrebet baseret på den behandlende læges kliniske vurdering. Såfremt indgrebet ikke kan udskydes, må den øgede blødningsrisiko afvejes mod behovet for hurtig intervention.
Efter invasive indgreb eller kirurgi skal Rivaroxaban Accord startes op igen hurtigst muligt, forudsat patientens kliniske tilstand tillader det, og der efter den behandlende læges vurdering er sikret tilstrækkelig hæmostase (se pkt. 5.2).

Ældre population

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

Dermatologiske reaktioner

Alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse og DRESS syndrom (se pkt. 4.8), er under bivirkningsovervågning efter markedsføring blevet rapporteret i forbindelse med anvendelsen af rivaroxaban. Patienter ser ud til at have den højeste risiko for disse

bivirkninger i begyndelsen af behandlingen: i de fleste tilfælde indtrådte bivirkningen inden for de første uger af behandlingen. Rivaroxaban bør seponeres ved første forekomst af et alvorligt hududslæt (f.eks spredning, svært udslæt og/eller blisterdannelse) eller andre tegn på overfølsomhed i forbindelse med slimhindelæsioner.

Oplysninger om hjælpestofferne

Rivaroxaban Accord indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, hvilket vil sige, at det praktisk talt er 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 blev 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 dagligt) eller ritonavir (600 mg to gange dagligt) førte til en stigning på 2,6 gange/2,5 gange i det gennemsnitlige AUC for rivaroxaban og en stigning på 1,7 gange/1,6 gange i den gennemsnitlige C_{max} for rivaroxaban med en signifikant stigning i de farmakodynamiske effekter, der kan medføre øget risiko for blødning. Rivaroxaban bør derfor ikke anvendes til patienter, der får samtidig systemisk behandling med azolantimykotika som f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol og posaconazol eller hiv-proteasehæmmere. Disse aktive stoffer er stærke hæmmere af både CYP3A4 og P-gp (se pkt. 4.4).

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

Erythromycin (500 mg tre gange dagligt), der hæmmer CYP3A4 og P-gp i moderat grad, medførte en stigning på 1,3 gange i det gennemsnitlige AUC og C_{max} for rivaroxaban. Interaktionen med erythromycin er sandsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste patienter, men kan potentielt være signifikant hos højrisikopatienter.
Hos personer med let nedsat nyrefunktion medførte erythromycin (500 mg tre gange dagligt) en 1,8 gange forhøjelse i gennemsnitlig rivaroxaban-AUC og en 1,6 gange forhøjelse i C_{max} 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 C_{max}, sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Virkningen af erythromycin og virkningen af nedsat nyrefunktion er additive (se pkt. 4.4).

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

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

Antikoagulantia

Efter kombineret indtagelse af enoxaparin (enkeltdosis på 40 mg) og rivaroxaban (enkeltdosis på 10 mg) blev der observeret en additiv indvirkning på anti-faktor Xa-aktiviteten uden yderligere indvirkning på koagulationsparametrene (PT, aPTT). Enoxaparin påvirkede ikke rivaroxabans farmakokinetik.
På grund af den øgede blødningsrisiko skal der udvises forsigtighed hos patienter, der får samtidig behandling med andre antikoagulantia (se pkt. 4.3 og 4.4).

NSAID'er/trombocytaggregationshæmmere

Der blev ikke observeret en klinisk relevant forlængelse af blødningstiden efter samtidig indtagelse af rivaroxaban (15 mg) og 500 mg naproxen. Hos nogle patienter kan der dog opstå en mere udtalt farmakodynamisk respons.
Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig indtagelse af rivaroxaban og 500 mg acetylsalicylsyre.
Der sås ingen farmakokinetisk interaktion mellem rivaroxaban (15 mg) og clopidogrel (initialdosis på 300 mg efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 75 mg), men hos en undergruppe af patienter blev der observeret en relevant forlængelse af blødningstiden, der ikke var korreleret med trombocytaggregation, P-selektin eller GPIIb-/IIIa-receptorniveauerne.
Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der får samtidig behandling med NSAID'er (herunder acetylsalicylsyre) og trombocytaggregationshæmmere, da disse lægemidler typisk øger blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

SSRI-/SNRI-præparater

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

Warfarin

Skift af patienter fra vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0-3,0) til rivaroxaban (20 mg) eller fra rivaroxaban (20 mg) til warfarin (INR 2,0-3,0) øgede protrombintiden/INR (Neoplastin) mere end additivt (der kan forekomme individuelle INR-værdier på op til 12), hvorimod virkningerne på aPTT, hæmning af faktor Xa-aktiviteten og endogent trombinpotentiale var additive.
Såfremt den farmakodynamiske virkning af rivaroxaban ønskes undersøgt i skifteperioden, kan anti-faktor Xa-aktiviteten, PiCT og Heptest benyttes, idet disse test ikke påvirkes af warfarin. På dag 4 efter sidste dosis warfarin afspejler samtlige test (herunder PT, aPTT, hæmning af faktor Xa-aktivitet og ETP) kun effekten af rivaroxaban.
Såfremt den farmakodynamiske virkning af warfarin ønskes undersøgt i skifteperioden, kan INR-måling benyttes ved rivaroxabans C_{dal} (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

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).

Graviditet

Rivaroxabans sikkerhed og virkning hos gravide kvinder er ikke klarlagt. Dyrestudier har vist reproduktiv toksicitet (se pkt. 5.3). Rivaroxaban Accord 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 Accord er derfor kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3). Det må besluttes enten at afbryde amningen eller at afbryde/undgå behandlingen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Rivaroxaban påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der er set bivirkninger som besvimelse (hyppighed: ikke almindelig) og svimmelhed (hyppighed: almindelig) (se pkt. 4.8).
Patienter, der oplever disse bivirkninger, bør ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

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

Samlet blev 69.608 voksne patienter i 19 fase III-studier, og 488 pædiatriske patienter i to fase II studier og to fase III-studier eksponeret for rivaroxaban.

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

Indikation	Antal patienter*	Total daglig dosis	Maksimal varighed af behandlingen
Forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter, der gennemgår planlagt hofteleds- eller knæledsalloplastik	6.097	10 mg	39 dage
Forebyggelse af venøs tromboemboli (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 months
Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren	7.750	20 mg	41 måneder
Forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos patienter efter et akut koronarsyndrom (AKS)	10.225	Henholdsvis 5 mg eller 10 mg administreret sammen med enten acetylsalicylsyre eller acetylsalicylsyre plus clopidogrel eller ticlopidin	31 måneder
Forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos patienter med koronararteriesygdom (CAD) /perifer arteriesygdom (PAD)	18.244	5 mg administreret sammen med ASA eller 10 mg alene	47 måneder
	3.256**	5 mg administreret sammen med ASA	42 måneder

* Patienter, der har fået mindst én dosis rivaroxaban
** Fra VOYAGER PAD-studiet

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

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

Indikation	Alle blødning	Anæmi
Forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter, der gennemgår planlagt hofteleds- eller knæledsalloplastik	6,8 % af patienterne	5,9 % af patienterne
Forebyggelse af venøs tromboemboli hos medicinsk syge patienter	12,6 % af patienterne	2,1 % af patienterne
Behandling af dyb venetrombose (DVT), PE 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 bivirkninger blev anvendt
\# Fra VOYAGER PAD-studiet

<u>Oversigt over bivirkninger i tabelform</u>

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 to fase II-studier og to fase III-studier hos pædiatriske patienter

Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Blod og lymfesystem				
Anæmi (herunder respektive laboratorie-parametre)	Trombocytose (inkl. forhøjet trombocyttal)[A], trombocytopeni			
Immunsystemet				
	Allergisk reaktion, allergisk dermatitis, angioøden og allergisk ødem		Anafylaktiske reaktioner, herunder anafylaktisk shock	
Nervesystemet				
Svimmelhed, hovedpine	Cerebral og intrakraniel blødning, synkope			
Øjne				
Blødning i øjet (herunder konjunktiva)				
Hjerte				
	Takykardi			
Vaskulære sygdomme				
Hypotension, hæmatom				
Luftveje, thorax og mediastinum				
Epistaxis, hæmoptyse			Eosinofil pneumoni	
Mave-tarm-kanalen				
Gingival blødning, blødning fra mave-tarm-kanalen (herunder rektal blødning), gastrointestinale og abdominale smerter, dyspepsi, nausea, obstipation[A], diaré, opkastning[A]	Mundtørhed			
Lever og galdeveje				
Forhøjede aminotransferaser	Nedsat leverfunktion, forhøjet bilirubin, forhøjet basisk serumfosfatase[A], forhøjet GGT[A]	Gulsot, stigning i konjungeret bilirubin (med eller uden samtidig stigning i ALAT), koletase, hepatitis (inklusive hepatocellulær skade)		
Hud og subkutane væv				

Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Pruritus (herunder ikke almindelige tilfælde af generaliseret pruritus), udslæt, ekkymose, kutan og subkutan blødning	Urticaria		Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, DRESS syndrom	
Knogler, led, muskler og bindevæv				
Ekstremitets-smerter[A]	Hæmartrose	Muskelblødning		Kompartment-syndrom sekundært til blødning
Nyrer og urinveje				
Blødning i urogenitalkanalen (herunder hæmaturi og menoragi[B]), nedsat nyrefunktion (herunder forhøjet blod-kreatinin og blod-urinstof)				Nyresvigt/akut nyresvigt sekundært til blødning, der er tilstrækkelig til at medføre hypoperfusion, antikoagulantiarelateret nefropati
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet				
Feber[A], perifert ødem, nedsat generel styrke og energi (herunder træthed og asteni)	Utilpashed	Lokaliseret ødem[A]		
Undersøgelser				
	Forhøjet laktat-dehydrogenase[A], forhøjet lipase[A], forhøjet amylase[A]			
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer				
Blødning efter procedurer (herunder postoperativ anæmi og blødning fra sår), kontusion, sårsekretion[A]		Vaskulær pseudoaneurisme[C]		

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 koronar intervention).

* En præspecificeret selektiv indfaldsvinkel til indsamling af uønskede hændelser blev anvendt i udvalgte fase III-studier. Forekomsten af bivirkninger steg ikke, og der blev ikke identificeret nogen ny bivirkning efter analyse af disse studier.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

På grund af rivaroxabans farmakologiske virkningsmekanisme kan brugen af rivaroxaban være forbundet med en øget risiko for okkult eller synlig blødning fra alle væv eller organer, hvilket kan medføre posthæmoragisk anæmi. Symptomerne og sværhedsgraden (herunder mulig letal udgang) varierer i forhold til blødningens placering og graden eller omfanget af blødningen og/eller anæmien (se pkt. 4.9). I de kliniske studier sås slimhindeblødninger (f.eks. blødning fra næse, tandkød, mave-tarm-kanalen, genitalier og urinveje, herunder unormal blødning fra skeden eller øget menstruationsblødning) og anæmi hyppigere under langtidsbehandling med rivaroxaban i sammenligning med VKA-behandling. Ud over den kliniske overvågning kan det derfor være af værdi at undersøge hæmoglobin/hæmatokrit for at opdage okkult blødning, og kvantificere den kliniske relevans af synlig blødning, hvis det skønnes nødvendigt.
Risikoen for blødning kan være øget hos visse patientgrupper, f.eks. hos patienter med ukontrolleret, svær arteriel hypertension, og/eller som samtidig får anden behandling, der påvirker hæmostasen (se pkt 4.4 ”Blødningsrisiko”). Menstruationsblødningen kan være kraftigere og/eller forlænget. Blødningskomplikationer kan optræde som svaghed, bleghed, svimmelhed, hovedpine eller uforklarlig hævelse, dyspnø og uforklarligt shock. I nogle tilfælde er der som følge af anæmi set symptomer på kardial iskæmi som f.eks. brystsmerter eller angina pectoris.
Der er for rivaroxaban indberettet kendte komplikationer sekundære til svær blødning som f.eks. kompartmentsyndrom og nyresvigt som følge af hypoperfusion eller antikoagulantia-relateret nefropati. Der skal derfor tages højde for risikoen for blødning, når tilstanden hos en patient, der får antikoagulans, evalueres.

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. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

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

Såfremt der optræder blødningskomplikationer hos en patient, der får rivaroxaban, skal næste rivaroxaban-administration udsættes eller behandlingen seponeres efter lægens vurdering. Rivaroxaban har en halveringstid på ca. 5 - 13 timer 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.
Såfremt blødningen ikke kan standses med ovennævnte tiltag, bør administration af enten en specifik faktor Xa-inhibitor antidot (andexanet alfa), som antagoniserer den farmakodynamiske virkning af rivaroxaban eller en specifik prokoagulant middel, som f.eks. protrombinkomplekskoncentrat (PCC), aktiveret protrombinkomplekskoncentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa), overvejes. Der er imidlertid på nuværende tidspunkt yderst begrænsede erfaringer med brug af disse lægemidler hos 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 hverken videnskabeligt rationale for fordele ved eller erfaring med anvendelse af det systemiske hæmostatikum desmopressin hos voksne, der får rivaroxaban. Der er ingen erfaring om brugen af disse stoffer hos børn, der får rivaroxaban. På grund af rivaroxabans høje plasmaproteinbinding forventes det ikke, at lægemidlet er dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamisk virkning

Der er set dosisafhængig hæmning af faktor Xa-aktivitet hos mennesker. Protrombintiden (PT) påvirkes af rivaroxaban i forhold til dosis og i tæt sammenhæng med plasmakoncentrationerne (r-værdi lig med 0,98), hvis der anvendes Neoplastin til analysen. Andre reagenser ville give andre resultater. PT skal måles i sekunder, da INR kun kalibreres og valideres for cumariner og ikke kan anvendes i forbindelse med andre antikoagulantia. Hos patienter i behandling med rivaroxaban for DVT og PE og forebyggelse af recidiv var 5/95-percentilerne for PT (Neoplastin) 2 - 4 timer efter tabletindtagelse (dvs. på tidspunktet for maksimal effekt) for 15 mg rivaroxaban to gange dagligt 17-32 sek. og for 20 mg rivaroxaban én gang dagligt 15-30 sek.. Ved dalniveau (8 - 16 timer efter tabletindtagelse) var 5/95-percentilerne for 15 mg to gange dagligt fra 14-24 sek. og for 20 mg én gang dagligt (18 - 30 timer efter tabletindtagelsen) fra 13-20 sek.
Hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren i behandling med rivaroxaban for forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli var 5/95-percentilerne for PT (Neoplastin) 1 - 4 timer efter tabletindtagelse (dvs. på tidspunktet for maksimal effekt) hos patienter behandlet med 20 mg én gang dagligt fra 14-40 sek., og hos patienter med moderat nyreinsufficiens behandlet med 15 mg én gang

dagligt fra 10-50 sek. Ved dalniveau (16-36 timer efter tabletindtagelse) var 5/95 percentilerne hos patienter behandlet med 20 mg én gang dagligt fra 12-26 sek., og hos patienter med moderat nyreinsufficiens behandlet med 15 mg én gang dagligt fra 12-26 sek.
I et klinisk farmakologisk studie af ophævelse af rivaroxabans farmakodynamiske egenskaber hos raske voksne forsøgspersoner (n = 22) undersøgte man virkningerne af enkeltdoser (50 IE/kg) af to forskellige typer PCC, en 3-faktor PCC (faktor II, IX og X) og en 4-faktor PCC (faktor II, VII, IX og X). 3-faktor PCC'en reducerede middelværdierne af neoplastin-PT med ca. 1,0 sekund inden for 30 minutter sammenlignet med reduktioner på ca. 3,5 sekunder observeret med 4-faktor PCC'en. Til gengæld havde 3-faktor PCC'en en større og hurtigere samlet effekt på ophævelse af ændringer i endogen trombingenerering end 4-faktor PCC'en (se pkt. 4.9).
Den aktiverede partielle tromboplastintid (aPTT) og Heptest forlænges også i forhold til dosis, men de anbefales ikke til vurdering af rivaroxabans farmakodynamiske effekt. Det er ikke nødvendigt at overvåge koagulationsparametrene under behandling med rivaroxaban som klinisk rutine.
Hvis det imidlertid er klinisk indiceret, kan rivaroxaban-niveauerne måles ved kalibrerede kvantitative anti-faktor Xa-test (se pkt. 5.2).

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 dagligt (15 mg én gang dagligt 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 dagligt (15 mg én gang dagligt for patienter med moderat nedsat nyrefunktion) Frekvens (per 100 patient-år)**	**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 dagligt (15 mg én gang dagligt 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 relevante blødninger	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Større blødninger	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Død som følge af blødning*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Kritisk organblødning*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Intrakraniel blødning*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019

Studiepopulation	Patienter med ikke-valvulær atrieflimren[a)]		
Terapeutisk dosis	**Rivaroxaban 20 mg én gang dagligt (15 mg én gang dagligt 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**
Hæmoglobin-infusion*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Transfusion af 2 eller flere enheder pakkede røde blodceller eller helblod*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Mindre klinisk relevante blødninger	1,185 (11,80)	1,151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 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. 6.704 patienter med ikke-valvulær atrieflimren blev inkluderet til behandling for at forebygge apopleksi og systemisk non-CNS-emboli efter klinisk praksis. Den gennemsnitlige $CHADS_2$-score var 1,9 og HAS-BLED-scoren var 2,0 i XANTUS sammenholdt med en gennemsnitlig $CHADS_2$- 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 non-valvulær 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.

<u>Patienter, der skal kardioverteres</u>

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 dagligt (10 mg én gang dagligt hos patienter med kreatininclearance 30 - 49 ml/min) plus en P2Y12-hæmmer. Gruppe 2 fik rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt 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 dagligt 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 henholdvis 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) og 167 (24,0 %) patienter i gruppe 1, gruppe 2 og gruppe 3 (henholdvis 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 behandlingprogrammet 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, PE og forebyggelse af recidiverende DVT og PE
Det kliniske rivaroxaban-program var udformet med henblik på at påvise effekten af rivaroxaban til indledende og fortsat behandling af akut DVT og PE og forebyggelse af recidiv.
Mere end 12.800 patienter blev undersøgt i fire randomiserede kontrollerede kliniske fase III-studier (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension og Einstein Choice), og desuden blev der foretaget en foruddefineret samlet analyse af Einstein DVT og Einstein PE-studierne. Den samlede kombinerede behandlingsvarighed i alle studier var op til 21 måneder.

I Einstein DVT blev 3.449 patienter med akut DVT undersøgt for behandling af DVT og forebyggelse af recidiverende DVT og PE (patienter med symptomatisk PE blev udelukket fra dette studie). Behandlingsvarigheden var 3, 6 eller 12 måneder afhængigt af investigators kliniske vurdering.
I den indledende 3-ugersbehandling af akut DVT fik patienterne 15 mg rivaroxaban to gange dagligt. Der fortsattes derefter med 20 mg rivaroxaban én gang dagligt.

I Einstein PE blev 4.832 patienter med akut PE undersøgt for behandling af PE og forebyggelse af recidiverende DVT og PE. Behandlingsvarigheden var 3, 6 eller 12 måneder afhængigt af investigators kliniske vurdering.
I den indledende behandling af akut PE fik patienterne 15 mg rivaroxaban to gange dagligt i tre uger. Der fortsattes derefter med 20 mg rivaroxaban én gang dagligt.

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

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

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

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

I DVT-studiet Einstein (se tabel 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 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 symtomatisk akut dyb ventrombose**	
Terapeutisk dosis og varighed	**Rivaroxaban[a)]** **3, 6 eller 12 måneder** **N=1.731**	**Enoxaparin/VKA[b)]** **3, 6 eller 12 måneder** **N=1.718**
Symtomatisk recidiverende VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Symtomatisk recidiverende PE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Symtomatisk recidiverende DVT	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Symtomatisk PE og DVT	1 (0,1%)	0
Dødelig PE/død, hvor PE ikke kan udelukkes	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Større eller klinisk relevant mindre blødning	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Større blødning	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg to gange dagligt i tre uger efterfulgt af 20 mg én gang dagligt
b) Enoxaparin i mindst 5 dage overlappet med og efterfulgt af VKA
* p < 0,0001 (non-inferioritet i forhold til en forudspecificeret HR på 2,0);HR: 0,680 (0,443 - 1,042), p=0,076 (superioritet)

I Einstein PE-studiet (se tabel 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 indenfor det terapeutiske område gennemsnitligt 63% af tiden ved middelbehandlingsvarighed på 215 dage, og 57%, 62% og 65% af tiden i grupperne med en planlagt behandlingstid på henholdsvis 3, 6 og 12 måneder. I enoxaparin/VKA-gruppen var der ingen klar sammenhæng mellem niveauet for middel center-TTR (tid i target INR-niveauet på 2,0-3,0) i de lige store tertiler og forekomsten af recidiverende VTE (p =0,082 for interaktion). I henhold til center var HR med rivaroxaban i forhold til warfarin i den højeste tertil (0,642 (95% KI: 0,277 - 1,484).

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

Tabel 7: Effekt- og sikkerhedsresultater fra fase III Einstein PE

Studiepopulation	**4,832 patienter med akut symtomatisk PE**	
Terapeutisk dosis og varighed	**Rivaroxaban[a)]** **3, 6 eller 12 måneder** **N=2.419**	**Enoxaparin/VKA[b)]** **3, 6 eller 12 måneder** **N=2.413**
Symtomatisk recidiverende VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Symtomatisk recidiverende PE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Symtomatisk recidiverende DVT	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Symtomatisk PE og DVT	0	2 (<0,1%)
Dødelig PE/Død, hvor PE inte 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 dagligt i tre uger efterfulgt af 20 mg én gang dagligt
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 PE

Studiepopulation	**8,281 patienter med akut symtomatisk DVT eller PE**	
Terapeutisk dosis og varighed	**Rivaroxaban[a)]** **3, 6 eller 12 måneder** **N=4 150**	**Enoxaparin/VKA[b)]** **3, 6 eller 12 måneder** **N=4 131**
Symtomatisk recidiverende VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Symtomatisk recidiverende PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Symtomatisk recidiverende DVT	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Symtomatisk PE og DVT	1 (>0,1%)	2 (<0,1%)
Dødelig PE/død hvor PE inte 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 dagligt i tre uger efterfulgt af 20 mg én gang dagligt
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 dagligt 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 dagligt 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	**Rivaroxaban[a)]** **6 eller 12 måneder** **N = 602**	**Placebo** **6 eller 12 måneder** **N = 594**
Symptomatisk recidiverende VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symptomatisk recidiverende PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symptomatisk recidiverende DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Dødelig PE eller død, hvor PE ikke kan udelukkes	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Større blødninger	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinisk relevant mindre blødning	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a Rivaroxaban 20 mg én gang dagligt
* p < 0,0001 (superioritet), relativ risiko: 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 N = 1.107**	**Rivaroxaban 10 mg én gang dagligt N = 1.127**	**ASA 100 mg én gang dagligt N = 1.131**
Behandlingsvarighed median [interkvartilt interval]	349 [189-362] dage	353 [190-362] dage	350 [186-362] dage
Symptomatisk recidiverende VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symptomatisk recidiverende PE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatisk recidiverende DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Dødelig PE/død hvor PE ikke kan udelukkes	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symptomatisk recidiverende VTE, MI, apopleksi eller non-CNS systemisk emboli	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Større blødning	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinisk relevant mindre blødning	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symptomatisk recidiverende VTE eller større blødning (kliniske nettofordel)	23 (2,1 %)[+]	17 (1,5 %)[++]	53 (4,7 %)

* p < 0,001(superioritet) rivaroxaban 20 mg én gang dagligt *vs.* ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,34 (0,20–0,59)
** p < 0,001 (superioritet) rivaroxaban 10 mg én gang dagligt *vs.* ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,26 (0,14–0,47)
[+] Rivaroxaban 20 mg én gang dagligt *vs*. ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,44 (0,27–0,71), p = 0,0009 (nominel)
[++] Rivaroxaban 10 mg én gang dagligt *vs*. ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,32 (0,18–0,55), p < 0,0001 (nominel)

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

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

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

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 i 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 komparator-gruppen) og alle andre, herunder DVT og PE (non-CVK-VTE; 171/335 patienter i rivaroxaban-gruppen, 85/165 patienter i komparator-gruppen). Den mest almindelige præsentation af indeks-trombose 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 investigators 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 komparator-gruppen hos 7 ud af 165 patienter. Normaliseringen af trombebyrden på den gentagne billeddiagnostik forekom hos 128 ud af 335 patienter med rivaroxaban-behandling, 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 rivaroxaban-gruppen 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 effektudfald)	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 benefit)	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/PE-population. Dog var andelen af patienter med blødning højere hos den pædiatriske VTE-population sammenlignet med den voksne DVT/PE-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 det rivaroxaban-indeholdende referencelægemiddel 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 (C_{max}) opnås 2 - 4 timer efter tabletindtagelsen.
Den orale absorption af rivaroxaban er næsten fuldstændig, og den orale biotilgængelighed er høj (80-100 %) for 2,5 mg- og 10 mg-tabletten uafhængigt af fastende tilstand eller fødeindtagelse. Indtagelse af mad påvirker ikke rivaroxabans AUC eller C_{max} efter en 2,5 mg- og 10 mg-dosis.
Som følge af den begrænsede absorption konstateredes en oral biotilgængelighed på 66 % for 20 mg-tabletten under fastende betingelser. Når rivaroxaban 20 mg-tabletter tages sammen med mad, iagttages en forøgelse af middel-AUC på 39 % sammenlignet med tabletindtagelse under fastende betingelser, hvilket er et tegn på næsten fuldstændig absorption og stor oral biotilgængelighed.
Rivaroxaban 15 mg- og 20 mg-tabletter skal tages sammen med mad (se pkt. 4.2).
Rivaroxabans farmakokinetik er tilnærmelsesvis lineær op til omkring 15 mg én gang dagligt i fastende tilstand. Med samtidig fødeindtagelse udviste rivaroxaban 10 mg-, 15 mg- og 20 mg-tabletter proportionalitet med dosis. Ved højere doser rivaroxaban vises en opløsningsbegrænset absorption med faldende biotilgængelighed og faldende absorptionsfrekvens ved øget dosis.
Variationen i rivaroxabans farmakokinetik er moderat med interindividuel variation (variationskoefficient) i intervallet 30-40 %.
Absorptionen af rivaroxaban er afhængig af, hvor det frigøres i mave-tarm-kanalen. Der blev rapporteret en 29 % og 56 % reduktion i AUC og C_{max}, sammenlignet med tabletten, når rivaroxaban-granulat frigøres i den proksimale tyndtarm. Eksponeringen reduceres ydeligere, når rivaroxaban frigøres i den distale tyndtarm, eller ascenderende kolon. Derfor bør administration af rivaroxaban distalt til maven undgås, da dette kan medføre reduceret absorption og relateret rivaroxaban-eksponering.
Biotilgængeligheden (AUC og C_{max}) var sammenlignelig for 20 mg rivaroxaban administreret oralt som en knust tablet blandet i æblemos, eller suspenderet i vand og administreret via en mavesonde, efterfulgt af et flydende måltid, sammenlignet med en hel tablet. Ud fra den forudsigelige, dosisproportionale farmakokinetiske profil for rivaroxaban er det sandsynligt, at resultaterne for biotilgængelighed i dette studie også gælder for lavere rivaroxaban-doser.

Pædiatrisk population
Børn fik rivaroxaban-tablet 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 tablet eller granulat til oral suspension. Der blev ikke observeret nogen forskel i absorptionshastighed eller i absorptionsgraden mellem tabletten 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 15 mg tabletter skal tages, når børnene mades eller indtager mad (se pkt. 4.2).

Fordeling

Plasmaproteinbindingen hos voksne er høj og ligger omkring 92-95 %. Serumalbumin er hovedkomponenten i denne binding. Fordelingsvolumenet er moderat, idet V_{ss} 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. V_{ss}, 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 indgift af 1 mg intravenøst er halveringstiden for elimination ca. 4,5 timer. Efter oral administration begrænses eliminationen af absorptionshastigheden. Eliminationen af rivaroxaban fra plasma foregår med terminale halveringstider på 5 - 9 timer hos unge og 11 - 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 ($t_{1/2}$), 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.

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 voksne havde ekstrem legemsvægt (< 50 kg eller > 120 kg) havde 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 rivaroxabaneksponeringen.

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

En eksplorativ analyse afdækkede ikke relevante interetniske forskelle i rivaroxabaneksponering blandt japanske, kinesiske eller asiatiske børn uden for Japan og Kina, sammenlignet med den relevante samlede pædiatriske population.

Nedsat leverfunktion
Hos voksne cirrosepatienter med svagt nedsat leverfunktion (klassificeret som Child-Pugh-score A) sås der kun mindre ændringer i rivaroxabans farmakokinetik (gennemsnitlig stigning i AUC for rivaroxaban på 1,2 gange), hvilket næsten er sammenligneligt med den tilsvarende raske kontrolgruppe. Hos cirrosepatienter med moderat nedsat leverfunktion (klassificeret som Child-Pugh-score B) steg det gennemsnitlige AUC for rivaroxaban signifikant med 2,3 gange sammenlignet med raske frivillige. Ubunden AUC var øget med en faktor 2,6. Disse patienter havde også nedsat renal elimination af rivaroxaban i lighed med patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Der foreligger ikke data om patienter med svært nedsat leverfunktion.
Hæmningen af faktor Xa-aktiviteten steg med en faktor på 2,6 hos patienter med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med raske frivillige. PT-forlængelsen steg ligeledes med en faktor på 2,1. Patienter med moderat nedsat leverfunktion var mere følsomme over for rivaroxaban. Det resulterede i et stejlere PK/PD-forhold mellem koncentration og PT.
Rivaroxaban er kontraindiceret hos patienter med leversygdom, der er forbundet med koagulationsdefekt og en klinisk relevant blødningsrisiko, herunder cirrosepatienter med Child-Pugh B og C (se pkt. 4.3).
Der foreligger ingen kliniske data for børn med nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion
Hos voksne sås en stigning i eksponeringen for rivaroxaban, der var korreleret med reduktionen i nyrefunktionen. Dette blev vurderet ved målinger af patienternes kreatininclearance. Hos personer med mild (kreatininclearance 50 - 80 ml/min), moderat (kreatininclearance 30 - 49 ml/min) og svær (kreatininclearance 15 - 29 ml/min) nedsat nyrefunktion sås der en stigning i plasmakoncentrationerne af rivaroxaban (AUC) på henholdsvis 1,4, 1,5 og 1,6 gange. Tilsvarende stigninger i de farmakodynamiske effekter var mere udtalte. Hos personer med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion var den samlede hæmning af faktor Xa-aktiviteten øget med en faktor på henholdsvis 1,5, 1,9 og 2,0 sammenlignet med raske frivillige. PT-forlængelsen steg ligeledes med en faktor på henholdsvis 1,3, 2,2 og 2,4. Der foreligger ingen data om patienter med kreatininclearance på < 15 ml/min.
På grund af rivaroxabans høje plasmaproteinbinding forventes det ikke, at lægemidlet er dialyserbart. Rivaroxaban bør ikke anvendes til patienter med en kreatininclearance på < 15 ml/min. Rivaroxaban skal bruges med forsigtighed til patienter med en kreatininclearance på 15 - 29 ml/min (se pkt. 4.4). 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 m^2).

<u>Farmakokinetiske data for patienter</u>

Hos patienter, der fik rivaroxaban 20 mg én gang dagligt 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) µg/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	3	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 dagligt). Forholdet mellem koncentrationen af rivaroxaban og faktor Xa-aktiviteten blev bedst beskrevet af en E_{max}-model. Den lineære interceptmodel beskrev generelt data bedre for PT. Hældningen varierede betydeligt afhængig af de forskellige anvendte PT-reagenser. Når der blev anvendt Neoplastin PT, var baseline PT omkring 13s og hældningen var omkring 3 - 4s/(100 mikrog/l). Resultaterne af PK/PD-analyserne i fase II og III var konsistente med de data, der blev fundet hos raske forsøgspersoner.

Pædiatrisk population

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

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologis, 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

Tabletkerne

Lactosemonohydrat
Natriumcroscarmellose (E468)
Natriumlaurylsulfat (E487)
Hypromellose 2910 (nominal viskositet 5.1 mPa.S) (E464)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Silica, kolloid vandfri (E551)
Magnesiumstearat (E572)

Filmovertræk

Macrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (nominal viskositet 5.1 mPa.S) (E464)
Titandioxid (E171)
Rød jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

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

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klare PVC/aluminium-blisterpakninger i æsker indeholdende 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 98 eller 100 filmovertrukne tabletter eller perforerede enkeltdosisblistre med 10 × 1 eller 100 × 1 tabletter.
HDPE-beholder med hvid uigennemsigtig polypropylenlukning med børnesikring og induktionsforseglet vat. Pakningsstørrelser med 30 eller 90 filmovertrukne tabletter.
HDPE-beholder med hvidt uigennemsigtigt skruelåg af ubrudte polypropylenfibre og med induktionsforseglet vat. Pakningsstørrelser med 500 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

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

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/20/1488/024-038

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. november 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 20 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg rivaroxaban.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver filmovertrukket tablet indeholder 27,90 mg lactose (som monohydrat), se pkt. 4.4.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)
Mørkerøde, runde bikonvekse filmovertrukne tabletter med en diameter på ca. 6,00 mm, præget med ”IL3” på den ene side og jævne på den anden side.

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 (PE) 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 dagligt, hvilket samtidig er anbefalet maksimal dosis.

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

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

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

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

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

For at understøtte skiftet fra 15 mg x2 dg til 20 mg efter dag 21 er en 4 ugers Rivaroxaban Accord-startpakning til behandling af DVT/PE tilgængelig.

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

Såfremt en dosis overspringes i den fortsatte behandlingsfase med én tablet én gang dagligt, skal patienten straks tage Rivaroxaban Accord. Næste dag skal patienten fortsætte med den ordinerede dosering på én tablet én gang dagligt. 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 Accord 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, læs produktresuméet for andre markedsførte lægemidler, der indeholder rivaroxaban 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

- Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli:
  VKA-behandlingen seponeres, og Rivaroxaban Accord-behandlingen indledes, så snart INR (International Normalized Ratio)-værdien er ≤ 3,0.
- Behandling af DVT, PE og forebyggelse af recidiv hos voksne samt behandling af VTE og forebyggelse af recidiv hos pædiatriske patienter:
  VKA-behandlingen seponeres, og Rivaroxaban Accord-behandlingen indledes, så snart INR ≤ 2,5.

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

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

Der er risiko for utilstrækkelig antikoagulation under skiftet fra rivaroxaban til VKA. Tilstrækkelig, kontinuerlig antikoagulation skal sikres under skift fra et antikoagulans til et andet. Det skal bemærkes, at rivaroxaban kan medføre forhøjet INR.
Hos patienter, der skifter fra rivaroxaban til VKA, skal VKA gives sideløbende, indtil INR ≥ 2,0. I de første to dage af skifteperioden skal standard-initialdosis af VKA benyttes, hvorefter VKA doseres ud fra INR-målinger. I den periode, hvor patienten tager både rivaroxaban og VKA, bør INR tidligst måles 24 timer efter den seneste dosis rivaroxaban, men før den næste dosis. 24 timer efter seponering af Rivaroxaban Accord er det atter muligt at foretage pålidelige INR-målinger (se pkt. 4.5 og 5.2).

Pædiatriske patienter:
Børn, som skifter fra Rivaroxaban Accord til VKA, skal fortsætte med Rivaroxaban Accord 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 Accord. Det tilrådes at fortsætte sideløbende administration af Rivaroxaban Accord og VKA, indtil INR er ≥ 2,0. 24 timer efter seponering af Rivaroxaban Accord er det atter muligt at foretage pålidelige INR-målinger (se ovenfor og pkt. 4.5).

Skift fra parenterale antikoagulantia til rivaroxaban

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

Skift fra rivaroxaban til parenterale antikoagulantia

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

<u>Særlige populationer</u>

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

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

- Til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren er den anbefalede dosis 15 mg én gang dagligt (se pkt. 5.2).

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

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

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

Pædiatrisk population
- Børn og unge med let nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate 50-80 ml/min/1,73 m^2): 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 m^2): Rivaroxaban Accord bør ikke anvendes, da der ikke foreligger kliniske data (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion
Rivaroxaban Accord 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 Accord 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 Accord-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 Accord 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 én gang dagligt (eller 10 mg rivaroxaban én gang dagligt 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 Accord 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 Accord er til oral anvendelse.
Tabletterne skal tages sammen med mad (se pkt. 5.2).

Knusning af tabletter
Til patienter, der ikke er i stand til at sluge hele tabletter, kan Rivaroxaban Accord-tabletten administreres oralt ved at knuse tabletten og blande den med vand eller æblemos umiddelbart før indtagelse. Administration af knuste Rivaroxaban Accord 15 mg eller 20 mg filmovertrukne tabletter skal straks efterfølges af mad.
Den knuste tablet kan også gives via en mavesonde (se pkt. 5.2 og 6.6).

Børn og unge, der vejer over 50 kg
Rivaroxaban Accord er til oral anvendelse.
Patienten skal rådes til at sluge tabletten sammen med væske. Den bør også tages sammen med mad (se pkt. 5.2). Tabletterne 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.

Tabletten må ikke deles i et forsøg på at opnå en del af en tabletdosis.

Knusning af tabletter
For patienter, som ikke er i stand til at sluge hele tabletter, bør der anvendes andre markedsførte lægemidler, der indeholder rivaroxaban granulat til oral suspension. Hvis den orale suspension ikke umiddelbart er tilgængelig, når doser på 15 mg eller 20 mg rivaroxaban ordineres, kan der opnås disse doser ved at knuse tabletten med 15 mg eller 20 mg, og blande den med vand eller æblemos umiddelbart før brug og administrere oralt. Den knuste tablet kan gives via en nasogastrisk sonde eller anden ernæringssonde til ventriklen (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 aneurysmer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormiteter.

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

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

Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sædvanlig klinisk antikoagulationsovervågning anbefales i hele behandlingsperioden.

Blødningsrisiko

Som ved andre antikoagulantia bør patienter, som får Rivaroxaban Accord, overvåges nøje for tegn på blødning. I tilfælde med øget risiko for blødning bør Rivaroxaban Accord anvendes med forsigtighed. Behandlingen med Rivaroxaban Accord 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 Accord skal bruges med forsigtighed til patienter med en kreatininclearance på 15 - 29 ml/min. Rivaroxaban Accord bør ikke anvendes til patienter med kreatininclearance < 15 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2).
Rivaroxaban Accord 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 Accord bør ikke anvendes til børn og unge med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 50 ml/min/1,73 m^2), da der ikke foreligger nogen kliniske data.

Interaktion med andre lægemidler

Rivaroxaban Accord bør ikke anvendes til patienter, der får samtidig systemisk behandling med azolantimykotika (som f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol og posaconazol) eller hiv-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir). Disse aktive stoffer er stærke hæmmere af både CYP3A4 og P-gp, og kan derfor øge rivaroxabans plasmakoncentrationer til et klinisk relevant niveau (i gennemsnit 2,6 gange), hvilket kan resultere i en øget blødningsrisiko (se pkt. 4.5). Der skal udvises forsigtighed, hvis patienten samtidig bliver behandlet med lægemidler, der påvirker hæmostasen, f.eks. non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), acetylsalicylsyre og trombocytaggregationshæmmere eller selektive serotonin reuptake-hæmmere (SSRI-præparater) og serotonin-/noradrenalinreuptake-hæmmere (SNRI-præparater). Hos patienter, der har risiko for at få gastrointestinal ulceration, bør passende profylakse overvejes. Der foreligger ingen kliniske data for børn, der får samtidig systemisk behandling med stærke hæmmere af både CYP 3A4 og P-gp (se pkt. 4.5).

Andre risikofaktorer for blødning

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

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

Patienter med cancer

Patienter med malign sygdom kan samtidig have en større risiko for blødning og trombose. Den individuelle fordel ved antitrombotisk behandling skal opvejes mod blødningsrisikoen hos patienter med aktiv cancer, afhængigt af tumorens placering, antineoplastisk behandling og sygdomsstadiet. Tumorer, som befinder sig i mave-tarm-kanalen eller i urogenitalkanalen, er blevet forbundet med en større blødningsrisiko under rivaroxabanbehandlingen.
Hos patienter med maligne neoplasmer med en høj blødningsrisiko, er anvendelsen af rivaroxaban kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Patienter med kunstige hjerteklapper

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

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

Rivaroxaban Accord 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 rivaroxaban sikkerhed og virkning ikke er klarlagt i disse kliniske situationer.

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.

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 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 udfør 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 patientog 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 Accord. I sådanne tilfælde seponeres rivaroxaban, og en kortvarende parenteral antikoagulant overvejes.

Dosisanbefaling før og efter invasive indgreb og kirurgi

Såfremt der er behov for invasive indgreb eller kirurgi, skal Rivaroxaban Accord 20 mg så vidt muligt seponeres mindst 24 timer før indgrebet baseret på den behandlende læges kliniske vurdering. Såfremt indgrebet ikke kan udskydes, må den øgede blødningsrisiko afvejes mod behovet for hurtig intervention.
Efter invasive indgreb eller kirurgi skal Rivaroxaban Accord startes op igen hurtigst muligt, forudsat patientens kliniske tilstand tillader det, og der efter den behandlende læges vurdering er sikret tilstrækkelig hæmostase (se pkt. 5.2).

Ældre population

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

Dermatologiske reaktioner

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

Oplysninger om hjælpestofferne

Rivaroxaban Accord indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, hvilket vil sige, at det praktisk talt er 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 dagligt) eller ritonavir (600 mg to gange dagligt) førte til en stigning på 2,6 gange/2,5 gange i det gennemsnitlige AUC for rivaroxaban og en stigning på 1,7 gange/1,6 gange i den gennemsnitlige C_{max} for rivaroxaban med en signifikant stigning i de farmakodynamiske effekter, der kan medføre øget risiko for blødning. Rivaroxaban bør derfor ikke anvendes til patienter, der får samtidig systemisk behandling med azolantimykotika som f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol og posaconazol eller hiv-proteasehæmmere. Disse aktive stoffer er stærke hæmmere af både CYP3A4 og P-gp (se pkt. 4.4).

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

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

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

Fluconazol (400 mg én gang dagligt), der anses for at være en moderat CYP3A4-hæmmer, medførte en stigning i gennemsnitlig rivaroxaban-AUC med en faktor 1,4 og en stigning i gennemsnitlig C_{max}

med en faktor 1,3. Interaktionen med fluconazol er sandsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste patienter, men kan potentielt være signifikant hos højrisikopatienter (for patienter med nedsat nyrefunktion, se pkt. 4.4).

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

Antikoagulantia

Efter kombineret indtagelse af enoxaparin (enkeltdosis på 40 mg) og rivaroxaban (enkeltdosis på 10 mg) blev der observeret en additiv indvirkning på anti-faktor Xa-aktiviteten uden yderligere indvirkning på koagulationsparametrene (PT, aPTT). Enoxaparin påvirkede ikke rivaroxabans farmakokinetik.
På grund af den øgede blødningsrisiko skal der udvises forsigtighed hos patienter, der får samtidig behandling med andre antikoagulantia (se pkt. 4.3 og 4.4).

NSAID'er/trombocytaggregationshæmmere

Der blev ikke observeret en klinisk relevant forlængelse af blødningstiden efter samtidig indtagelse af rivaroxaban (15 mg) og 500 mg naproxen. Hos nogle patienter kan der dog opstå en mere udtalt farmakodynamisk respons.
Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig indtagelse af rivaroxaban og 500 mg acetylsalicylsyre.
Der sås ingen farmakokinetisk interaktion mellem rivaroxaban (15 mg) og clopidogrel (initialdosis på 300 mg efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 75 mg), men hos en undergruppe af patienter blev der observeret en relevant forlængelse af blødningstiden, der ikke var korreleret med trombocytaggregation, P-selektin eller GPIIb-/IIIa-receptorniveauerne.
Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der får samtidig behandling med NSAID'er (herunder acetylsalicylsyre) og trombocytaggregationshæmmere, da disse lægemidler typisk øger blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

SSRI-/SNRI-præparater

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

Warfarin

Skift af patienter fra vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0-3,0) til rivaroxaban (20 mg) eller fra rivaroxaban (20 mg) til warfarin (INR 2,0-3,0) øgede protrombintiden/INR (Neoplastin) mere end additivt (der kan forekomme individuelle INR-værdier på op til 12), hvorimod virkningerne på aPTT, hæmning af faktor Xa-aktiviteten og endogent trombinpotentiale var additive.
Såfremt den farmakodynamiske virkning af rivaroxaban ønskes undersøgt i skifteperioden, kan anti-faktor Xa-aktiviteten, PiCT og Heptest benyttes, idet disse test ikke påvirkes af warfarin. På dag 4 efter sidste dosis warfarin afspejler samtlige test (herunder PT, aPTT, hæmning af faktor Xa-aktivitet og ETP) kun effekten af rivaroxaban.
Såfremt den farmakodynamiske virkning af warfarin ønskes undersøgt i skifteperioden, kan INR-måling benyttes ved rivaroxabans C_{dal} (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

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).

Graviditet

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

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

Amning

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Rivaroxaban påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der er set bivirkninger som besvimelse (hyppighed: ikke almindelig) og svimmelhed (hyppighed: almindelig) (se pkt. 4.8). Patienter, der oplever disse bivirkninger, bør ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

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

Samlet blev 69.608 voksne patienter i 19 fase III-studier, og 488 pædiatriske patienter i to fase II studier og to fase III-studier eksponeret for rivaroxaban.

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

Indikation	Antal patienter*	Total daglig dosis	Maksimal varighed af behandlingen
Forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter, der gennemgår planlagt hofteleds- eller knæledsalloplastik	6.097	10 mg	39 dage
Forebyggelse af (VTE) hos medicinsk syge patienter	3.997	10 mg	39 dage
Behandling af 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
Behandling af dyb venetrombose (DVT), lungeemboli (LE) og forebyggelse af recidiv	6.790	Dag 1-21: 30 mg Dag 22 og frem: 20 mg Efter mindst 6 måneder: 10 mg eller 20 mg	21 måneder
Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren	7.750	20 mg	41 måneder
Forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos patienter efter et akut koronarsyndrom (AKS)	10.225	Henholdsvis 5 mg eller 10 mg administreret sammen med enten acetylsalicylsyre eller acetylsalicylsyre plus clopidogrel eller ticlopidin	31 måneder
Forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos patienter med koronararteriesygdom (CAD) /perifer arteriesygdom (PAD)	18.244	5 mg administreret sammen med ASA eller 10 mg alene	47 måneder
	3.256**	5 mg administreret sammen med ASA	42 måneder

* Patienter, der har fået mindst én dosis rivaroxaban

** Fra VOYAGER PAD-studiet

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

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

Indikation	Alle blødning	Anæmi
Forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter, der gennemgår planlagt hofteleds- eller knæledsalloplastik	6,8 % af patienterne	5,9 % af patienterne
Forebyggelse af venøs tromboemboli hos medicinsk syge patienter	12,6 % af patienterne	2,1 % af patienterne
Behandling af dyb venetrombose (DVT), PE 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 bivirkninger blev anvendt
\# Fra VOYAGER PAD-studiet

<u>Oversigt over bivirkninger i tabelform</u>
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 to fase II-studier og to fase III-studier hos pædiatriske patienter

Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Blod og lymfesystem				
Anæmi (herunder respektive laboratorie-parametre)	Trombocytose (inkl. forhøjet trombocyttal)[A], tromobocytopeni			
Immunsystemet				
	Allergisk reaktion, allergisk dermatitis, angioødem og allergisk ødem		Anafylaktiske reaktioner, herunder anafylaktisk shock	
Nervesystemet				
Svimmelhed, hovedpine	Cerebral og intrakraniel blødning, synkope			
Øjne				
Blødning i øjet (herunder konjunktiva)				
Hjerte				
	Takykardi			
Vaskulære sygdomme				
Hypotension, hæmatom				
Luftveje, thorax og mediastinum				
Epistaxis, hæmoptyse			Eosinofil pneumoni	
Mave-tarm-kanalen				
Gingival blødning, blødning fra mave-tarm-kanalen (herunder rektal blødning), gastrointestinale og abdominale smerter, dyspepsi, nausea, obstipation[A], diaré, opkastning[A]	Mundtørhed			
Lever og galdeveje				
Forhøjede aminotransferaser	Nedsat leverfunktion, forhøjet bilirubin, forhøjet basisk serumfosfatase[A], forhøjet GGT[A]	Gulsot, stigning i konjungeret bilirubin (med eller uden samtidig stigning i ALAT), koletase, hepatitis (inklusive hepatocellulær skade)		
Hud og subkutane væv				

Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Pruritus (herunder ikke almindelige tilfælde af generaliseret pruritus), udslæt, ekkymose, kutan og subkutan blødning	Urticaria		Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, DRESS syndrom	
Knogler, led, muskler og bindevæv				
Ekstremitets-smerter[A]	Hæmartrose	Muskelblødning		Kompartment-syndrom sekundært til blødning
Nyrer og urinveje				
Blødning i urogenitalkanalen (herunder hæmaturi og menoragi[B]), nedsat nyrefunktion (herunder forhøjet blod-kreatinin og blod-urinstof)				Nyresvigt/akut nyresvigt sekundært til blødning, der er tilstrækkelig til at medføre hypoperfusion, antikoagulantiarelateret nefropati
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet				
Feber[A], perifert ødem, nedsat generel styrke og energi (herunder træthed og asteni)	Utilpashed	Lokaliseret ødem[A]		
Undersøgelser				
	Forhøjet laktat-dehydrogenase[A], forhøjet lipase[A], forhøjet amylase[A]			
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer				
Blødning efter procedurer (herunder postoperativ anæmi og blødning fra sår), kontusion, sårsekretion[A]		Vaskulær pseudoaneurisme[C]		

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 koronar intervention)

* 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 Accord 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. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

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

Såfremt der optræder blødningskomplikationer hos en patient, der får rivaroxaban, skal næste rivaroxaban-administration udsættes eller behandlingen seponeres efter lægens vurdering. Rivaroxaban har en halveringstid på ca. 5 - 13 timer 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.
Såfremt blødningen ikke kan standses med ovennævnte tiltag, bør administration af enten en specifik faktor Xa-inhibitor antidot (andexanet alfa), som antagoniserer den farmakodynamiske virkning af rivaroxaban eller en specifik prokoagulant middel, som f.eks. protrombinkomplekskoncentrat (PCC), aktiveret protrombinkomplekskoncentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa), overvejes. Der er imidlertid på nuværende tidspunkt yderst begrænsede erfaringer med brug af disse lægemidler hos 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 voksne, 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.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamisk virkning

Der er set dosisafhængig hæmning af faktor Xa-aktivitet hos mennesker. Protrombintiden (PT) påvirkes af rivaroxaban i forhold til dosis og i tæt sammenhæng med plasmakoncentrationerne (r-værdi lig med 0,98), hvis der anvendes Neoplastin til analysen. Andre reagenser ville give andre resultater. PT skal måles i sekunder, da INR kun kalibreres og valideres for cumariner og ikke kan anvendes i forbindelse med andre antikoagulantia. Hos patienter i behandling med rivaroxaban for DVT og PE og forebyggelse af recidiv var 5/95-percentilerne for PT (Neoplastin) 2 - 4 timer efter tabletindtagelse (dvs. på tidspunktet for maksimal effekt) for 15 mg rivaroxaban to gange dagligt 17 - 32 sek. og for 20 mg rivaroxaban én gang dagligt 15-30 sek.. Ved dalniveau (8 - 16 timer efter tabletindtagelse) var 5/95-percentilerne for 15 mg to gange dagligt fra 14-24 sek. og for 20 mg én gang dagligt (18-30 timer efter tabletindtagelsen) fra 13-20 sek.
Hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren i behandling med rivaroxaban for forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli var 5/95-percentilerne for PT (Neoplastin) 1-4 timer efter tabletindtagelse (dvs. på tidspunktet for maksimal effekt) hos patienter behandlet med 20 mg én gang

dagligt fra 14-40 sek., og hos patienter med moderat nyreinsufficiens behandlet med 15 mg én gang dagligt fra 10-50 sek. Ved dalniveau (16 - 36 timer efter tabletindtagelse) var 5/95 percentilerne hos patienter behandlet med 20 mg én gang dagligt fra 12-26 sek., og hos patienter med moderat nyreinsufficiens behandlet med 15 mg én gang dagligt fra 12-26 sek.
I et klinisk farmakologisk studie af ophævelse af rivaroxabans farmakodynamiske egenskaber hos raske voksne forsøgspersoner (n = 22) undersøgte man virkningerne af enkeltdoser (50 IE/kg) af to forskellige typer PCC, en 3-faktor PCC (faktor II, IX og X) og en 4-faktor PCC (faktor II, VII, IX og X). 3-faktor PCC'en reducerede middelværdierne af neoplastin-PT med ca. 1,0 sekund inden for 30 minutter sammenlignet med reduktioner på ca. 3,5 sekunder observeret med 4-faktor PCC'en. Til gengæld havde 3-faktor PCC'en en større og hurtigere samlet effekt på ophævelse af ændringer i endogen trombingenerering end 4-faktor PCC'en (se pkt. 4.9).
Den aktiverede partielle tromboplastintid (aPTT) og Heptest forlænges også i forhold til dosis, men de anbefales ikke til vurdering af rivaroxabans farmakodynamiske effekt. Det er ikke nødvendigt at overvåge koagulationsparametrene under behandling med rivaroxaban som klinisk rutine.
Hvis det imidlertid er klinisk indiceret, kan rivaroxaban-niveauerne måles ved kalibrerede kvantitative anti-faktor Xa-test (se pkt. 5.2).

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 dagligt (15 mg én gang dagligt 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-protokolpopulationen 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 centerniveauer 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 dagligt (15 mg én gang dagligt for patienter med moderat nedsat nyrefunktion) Frekvens (per 100 patient-år)**	**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 dagligt (15 mg én gang dagligt 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 relevante blødninger	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Større blødninger	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Død som følge af blødning*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Kritisk organblødning*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Intrakraniel blødning*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Hæmoglobin-infusion*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Transfusion af 2 eller flere enheder pakkede røde blodceller eller helblod*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Mindre klinisk relevante blødninger	1,185 (11,80)	1,151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 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. 6.704 patienter med ikke-valvulær atrieflimren blev inkluderet til behandling for at forebygge apopleksi og systemisk non-CNS-emboli efter klinisk praksis. Den gennemsnitlige $CHADS_2$-score var 1,9 og HAS-BLED-scoren var 2,0 i XANTUS sammenholdt med en gennemsnitlig $CHADS_2$- 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 non-valvulær 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. rivaroxabangruppen (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 dagligt (10 mg én gang dagligt hos patienter med kreatininclearance 30 - 49 ml/min) plus en P2Y12-hæmmer. Gruppe 2 fik rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt 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 dagligt 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 henholdvis 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) og 167 (24,0 %) patienter i gruppe 1, gruppe 2 og gruppe 3 (henholdvis 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 behandlingprogrammet 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, PE og forebyggelse af recidiverende DVT og PE
Det kliniske rivaroxaban-program var udformet med henblik på at påvise effekten af rivaroxaban til indledende og fortsat behandling af akut DVT og PE og forebyggelse af recidiv.
Mere end 12.800 patienter blev undersøgt i fire randomiserede kontrollerede kliniske fase III-studier (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension og Einstein Choice), og desuden blev der foretaget en foruddefineret samlet analyse af Einstein DVT og Einstein PE-studierne. Den samlede kombinerede behandlingsvarighed i alle studier var op til 21 måneder.

I Einstein DVT blev 3.449 patienter med akut DVT undersøgt for behandling af DVT og forebyggelse af recidiverende DVT og PE (patienter med symptomatisk PE blev udelukket fra dette studie). Behandlingsvarigheden var 3, 6 eller 12 måneder afhængigt af investigators kliniske vurdering.
I den indledende 3-ugersbehandling af akut DVT fik patienterne 15 mg rivaroxaban to gange dagligt. Der fortsattes derefter med 20 mg rivaroxaban én gang dagligt.

I Einstein PE blev 4.832 patienter med akut PE undersøgt for behandling af PE og forebyggelse af recidiverende DVT og PE. Behandlingsvarigheden var 3, 6 eller 12 måneder afhængigt af investigators kliniske vurdering.
I den indledende behandling af akut PE fik patienterne 15 mg rivaroxaban to gange dagligt i tre uger. Der fortsattes derefter med 20 mg rivaroxaban én gang dagligt.

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

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

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

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

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

I DVT-studiet Einstein (se tabel 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 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 symtomatisk akut dyb ventrombose**	
Terapeutisk dosis og varighed	**Rivaroxaban[a)]** **3, 6 eller 12 måneder** **N=1.731**	**Enoxaparin/VKA[b)]** **3, 6 eller 12 måneder** **N=1.718**
Symtomatisk recidiverende VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Symtomatisk recidiverende PE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Symtomatisk recidiverende DVT	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Symtomatisk PE og DVT	1 (0,1%)	0
Dødelig PE/død hvor PE ikke kan udelukkes	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Større eller klinisk relevant mindre blødning	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Større blødning	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg to gange dagligt i tre uger efterfulgt af 20 mg én gang dagligt
b) Enoxaparin i mindst 5 dage overlappet med og efterfulgt af VKA
* p < 0,0001 (non-inferioritet i forhold til en forudspecificeret HR på 2,0); HR: 0,680 (0,443 – 1,042), p=0,076 (superioritet)

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

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

Tabel 7: Effekt- og sikkerhedsresultater fra fase III Einstein PE

Studiepopulation	**4,832 patienter med akut symtomatisk PE**	
Terapeutisk dosis og varighed	**Rivaroxaban[a)]** **3, 6 eller 12 måneder** **N=2.419**	**Enoxaparin/VKA[b)]** **3, 6 eller 12 måneder** **N=2.413**
Symtomatisk recidiverende VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Symtomatisk recidiverende PE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Symtomatisk recidiverende DVT	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Symtomatisk PE og DVT	0	2 (<0,1%)
Dødelig PE/Død hvor PE inte 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 dagligt i tre uger efterfulgt af 20 mg én gang dagligt
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 PE

Studiepopulation	**8,281 patienter med akut symtomatisk DVT eller PE**	
Terapeutisk dosis og varighed	**Rivaroxaban[a)]** **3, 6 eller 12 måneder** **N=4.150**	**Enoxaparin/VKA[b)]** **3, 6 eller 12 måneder** **N=4.131**
Symtomatisk recidiverende VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Symtomatisk recidiverende PE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Symtomatisk recidiverende DVT	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Symtomatisk PE og DVT	1 (>0,1%)	2 (<0,1%)
Dødelig PE/død hvor PE inte 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 dagligt i tre uger efterfulgt af 20 mg én gang dagligt
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 dagligt 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 dagligt 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	**Rivaroxaban[a)]** **6 eller 12 måneder** **N = 602**	**Placebo** **6 eller 12 måneder** **N = 594**
Symptomatisk recidiverende VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symptomatisk recidiverende PE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symptomatisk recidiverende DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Dødelig PE eller død, hvor PE ikke kan udelukkes	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Større blødninger	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinisk relevant mindre blødning	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

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

* p < 0,001(superioritet) rivaroxaban 20 mg én gang dagligt *vs.* ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,34 (0,20-0,59)
** p < 0,001 (superioritet) rivaroxaban 10 mg én gang dagligt *vs.* ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,26 (0,14-0,47)
[+] Rivaroxaban 20 mg én gang dagligt *vs*. ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,44 (0,27-0,71), p = 0,0009 (nominel)
[++] Rivaroxaban 10 mg én gang dagligt *vs*. ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,32 (0,18-0,55), p < 0,0001 (nominel)

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

I et ikke-interventionstudie efter godkendelsen med flere end 40.000 patienter uden cancer i anamnesen fra fire lande blev rivaroxaban ordineret til behandling eller forebyggelse af DVT og LE. Hændelsesraterne pr. 100 patientår for symptomatiske/klinisk åbenbare VTE/tromboemboliske hændelser, der førte til indlæggelse, lå i intervallet 0,64 (95 % KI 0,40 - 0,97) i Storbritannien til 2,30 (95 % KI 2,11 - 2,51) for Tyskland. Blødning, der førte til indlæggelse, forekom med hændelsesrater

pr. 100 patientår på 0,31 (95 % KI 0,23 - 0,42) for intrakraniel blødning, 0,89 (95 % KI 0,67 - 1,17) for gastrointestinal blødning, 0,44 (95 % KI 0,26 - 0,74) for urogenital blødning og 0,41 (95 % KI 0,31 - 0,54) for anden blødning.

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 komparator-gruppen), og alle andre, herunder DVT og PE (non-CVK-VTE, 171/335 patienter i rivaroxaban-gruppen, 85/165 patienter i komparator-gruppen). Den mest almindelige præsentation af indeks-trombose 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 rivaroxaban-gruppen og 45 (27,8 %) børn i komparator-gruppen.

Tabel 11: Virkningsresultater ved slutningen af den primære behandlingsperiode

Hændelse	Rivaroxaban	Komparator

	N=335*	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/PE-population. Dog var andelen af patienter med blødning højere hos den pædiatriske VTE-population sammenlignet med den voksne DVT/PE-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 det rivaroxaban-indeholdende referencelægemiddel 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 (C_{max}) opnås 2 - 4 timer efter tabletindtagelsen.

Den orale absorption af rivaroxaban er næsten fuldstændig, og den orale biotilgængelighed er høj (80 - 100 %) for 2,5 mg- og 10 mg-tabletten uafhængigt af fastende tilstand eller fødeindtagelse. Indtagelse af mad påvirker ikke rivaroxabans AUC eller C_{max} efter en 2,5 mg- og 10 mg-dosis. Som følge af den begrænsede absorption konstateredes en oral biotilgængelighed på 66 % for 20 mg-tabletten under fastende betingelser. Når rivaroxaban 20 mg-tabletter tages sammen med mad, iagttages en forøgelse af middel-AUC på 39 % sammenlignet med tabletindtagelse under fastende betingelser, hvilket er et tegn på næsten fuldstændig absorption og stor oral biotilgængelighed. Rivaroxaban 15 mg- og 20 mg-tabletter skal tages sammen med mad (se pkt. 4.2).
Rivaroxabans farmakokinetik er tilnærmelsesvis lineær op til omkring 15 mg én gang dagligt i fastende tilstand. Med samtidig fødeindtagelse udviste rivaroxaban 10 mg-, 15 mg- og 20 mg-tabletter proportionalitet med dosis. Ved højere doser rivaroxaban vises en opløsningsbegrænset absorption med faldende biotilgængelighed og faldende absorptionsfrekvens ved øget dosis.
Variationen i rivaroxabans farmakokinetik er moderat med interindividuel variation (variationskoefficient) i intervallet 30-40 %.
Absorptionen af rivaroxaban er afhængig af, hvor det frigøres i mave-tarm-kanalen. Der blev rapporteret en 29 % og 56 % reduktion i AUC og C_{max}, sammenlignet med tabletten, når rivaroxaban-granulat frigøres i den proksimale tyndtarm. Eksponeringen reduceres ydeligere, når rivaroxaban frigøres i den distale tyndtarm, eller ascenderende kolon. Derfor bør administration af rivaroxaban distalt til maven undgås, da dette kan medføre reduceret absorption og relateret rivaroxaban-eksponering.
Biotilgængeligheden (AUC og C_{max}) var sammenlignelig for 20 mg rivaroxaban administreret oralt som en knust tablet blandet i æblemos eller suspenderet i vand og administreret via en mavesonde, efterfulgt af et flydende måltid, sammenlignet med en hel tablet. Ud fra den forudsigelige, dosisproportionale farmakokinetiske profil for rivaroxaban er det sandsynligt, at resultaterne for biotilgængelighed i dette studie også gælder for lavere rivaroxaban-doser.

Pædiatrisk population
Børn fik rivaroxaban-tablet 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 tablet eller granulat til oral suspension. Der blev ikke observeret nogen forskel i absorptionshastighed eller i absorptionsgraden mellem tabletten 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 tabletter skal tages, når børnene mades eller indtager mad (se pkt. 4.2).

Fordeling

Plasmaproteinbindingen hos vuksna er høj og ligger omkring 92-95 %. Serumalbumin er hovedkomponenten i denne binding. Fordelingsvolumenet er moderat, idet V_{ss} 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. V_{ss}, 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 indgift af 1 mg intravenøst er halveringstiden for elimination ca. 4,5 timer. Efter oral administration begrænses eliminationen af absorptionshastigheden. Eliminationen af rivaroxaban fra plasma foregår med terminale halveringstider på 5-9 timer hos unge og 11-13 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 ($t_{1/2}$), 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 voksne 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 (hvide), 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 svagt nedsat leverfunktion (klassificeret som Child-Pugh-score A) sås der kun mindre ændringer i rivaroxabans farmakokinetik (gennemsnitlig stigning i AUC for rivaroxaban på 1,2 gange), hvilket næsten er sammenligneligt med den tilsvarende raske kontrolgruppe. Hos cirrosepatienter med moderat nedsat leverfunktion (klassificeret som Child-Pugh-score B) steg det gennemsnitlige AUC for rivaroxaban signifikant med 2,3 gange sammenlignet med raske frivillige. Ubunden AUC var øget med en faktor 2,6. Disse patienter havde også nedsat renal elimination af rivaroxaban i lighed med patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Der foreligger ikke data om patienter med svært nedsat leverfunktion.
Hæmningen af faktor Xa-aktiviteten steg med en faktor på 2,6 hos patienter med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med raske frivillige. PT-forlængelsen steg ligeledes med en faktor på 2,1. Patienter med moderat nedsat leverfunktion var mere følsomme over for rivaroxaban. Det resulterede i et stejlere PK/PD-forhold mellem koncentration og PT.
Rivaroxaban er kontraindiceret hos patienter med leversygdom, der er forbundet med koagulationsdefekt og en klinisk relevant blødningsrisiko, herunder cirrosepatienter med Child-Pugh B og C (se pkt. 4.3).
Der foreligger ingen kliniske data for børn med nedsat leverfunktion.
Nedsat nyrefunktion
Hos voksne sås en en stigning i eksponeringen for rivaroxaban, der var korreleret med reduktionen i nyrefunktionen. Dette blev vurderet ved målinger af patienternes kreatininclearance. Hos personer med mild (kreatininclearance 50 - 80 ml/min), moderat (kreatininclearance 30 - 49 ml/min) og svær (kreatininclearance 15 - 29 ml/min) nedsat nyrefunktion sås der en stigning i plasmakoncentrationerne af rivaroxaban (AUC) på henholdsvis 1,4, 1,5 og 1,6 gange. Tilsvarende stigninger i de farmakodynamiske effekter var mere udtalte. Hos personer med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion var den samlede hæmning af faktor Xa-aktiviteten øget med en faktor på henholdsvis 1,5, 1,9 og 2,0 sammenlignet med raske frivillige. PT-forlængelsen steg ligeledes med en faktor på henholdsvis 1,3, 2,2 og 2,4. Der foreligger ingen data om patienter med kreatininclearance på < 15 ml/min.
På grund af rivaroxabans høje plasmaproteinbinding forventes det ikke, at lægemidlet er dialyserbart. Rivaroxaban bør ikke anvendes til patienter med en kreatininclearance på < 15 ml/min. Rivaroxaban skal bruges med forsigtighed til patienter med en kreatininclearance på 15 - 29 ml/min (se pkt. 4.4). 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 m^2).

Farmakokinetiske data for patienter

Hos patienter, der fik rivaroxaban 20 mg én gang dagligt 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 dagligt). Forholdet mellem koncentrationen af rivaroxaban og faktor Xa-aktiviteten blev bedst beskrevet af en E_{max}-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 13 s og hældningen var omkring 3-4 s/(100 mikrog/l). Resultaterne af PK/PD-analyserne i fase II og III var konsistente med de data, der blev fundet hos raske forsøgspersoner.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning for 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

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologis, 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

Tabletkerne

Lactosemonohydrat
Natriumcroscarmellose (E468)
Natriumlaurylsulfat (E487)
Hypromellose 2910 (nominal viskositet 5.1 mPa.S) (E464)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Silica, kolloid vandfri (E551)
Magnesiumstearat (E572)

Filmovertræk

Macrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (nominal viskositet 5.1 mPa.S) (E464)
Titandioxid (E171)
Rød jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

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

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Klare PVC/aluminium-blisterpakninger i æsker indeholdende 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 eller 100 filmovertrukne tabletter eller perforerede enkeltdosisblistre med 10 × 1 eller 100 × 1 tabletter.
HDPE-beholder med hvid uigennemsigtig polypropylenlukning med børnesikring og induktionsforseglet vat. Pakningsstørrelser med 30 eller 90 filmovertrukne tabletter.
HDPE-beholder med hvidt uigennemsigtigt skruelåg af ubrudte polypropylenfibre og med induktionsforseglet vat. Pakningsstørrelser med 500 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

Knusning af tabletter
Rivaroxaban-tabletterne kan knuses og suspenderes i 50 ml vand og administreres via en nasogastrisk sonde eller anden ernæringssonde til ventriklen, efter korrekt placering af sonden i ventrikel 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 formavesækken undgås, da det kan føre til en nedsat absorption og dermed en nedsat eksponering for det aktive stof. Efter administration af en knust tablet med rivaroxaban 15 mg eller 20 mg, skal dosis straks følges af enteral ernæring.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/20/1488/040-053

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. november 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 15 mg filmovertrukne tabletter
Rivaroxaban Accord 20 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver 15 mg filmovertrukket tablet indeholder 15 mg rivaroxaban.
Hver 20 mg filmovertrukket tablet indeholder 20 mg rivaroxaban.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på
Hver 15 mg filmovertrukket tablet indeholder 20,92 mg lactose (som monohydrat), se pkt. 4.4.
Hver 20 mg filmovertrukket tablet indeholder 27,90 mg lactose (som monohydrat), se pkt. 4.4.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Rivaroxaban Accord 15 mg: Røde, runde, bikonvekse filmovertrukne tabletter med en diameter på ca. 5,00 mm, præget med ”IL” på den ene side og ”2” på den anden side.
Rivaroxaban Accord 20 mg: Mørkerøde, runde bikonvekse filmovertrukne tabletter med en diameter på ca. 6,00 mm, præget med ”IL3” på den ene side og jævne på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

4.2 Dosering og administration

Dosering

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

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

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

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

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

Den 4-ugers Rivaroxaban Accord-startpakning er til patienter, der skifter fra 15 mg to gange dagligt til 20 mg én gang dagligt fra dag 22 og frem (se pkt. 6.5).
For patienter med moderat eller alvorligt nedsat nyrefunktion, hvor der er truffet beslutning om at give 15 mg én gang dagligt fra dag 22 og frem, er andre pakningsstørrelser der kun indeholder 15 mg filmovertrukne tabletter, tilgængelige (se doseringsinstruktionerne i punktet ”Særlige populationer” nedenfor).

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

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

Skift fra vitamin-K-antagonister (VKA) til rivaroxaban
For patienter, der behandles for DVT, PE og forebyggelse af recidiv, skal VKA-behandlingen seponeres, og Rivaroxaban Accord-behandlingen indledes, så snart International Normalized Ratio (INR) ≤ 2,5.
Ved skift af patienter fra VKA til rivaroxaban vil der optræde en falsk stigning i INR-værdien efter indtagelse af rivaroxaban. INR er ikke et pålideligt mål for rivaroxabans antikoagulerende aktivitet og bør derfor ikke benyttes (se pkt. 4.5).

Skift fra rivaroxaban til vitamin-K-antagonister (VKA)
Der er risiko for utilstrækkelig antikoagulation under skiftet fra rivaroxaban til VKA. Tilstrækkelig, kontinuerlig antikoagulation skal sikres under skift fra et antikoagulans til et andet. Det skal bemærkes, at rivaroxaban kan medføre forhøjet INR.
Hos patienter, der skifter fra rivaroxaban til VKA, skal VKA gives sideløbende, indtil INR ≥ 2,0. I de første to dage af skifteperioden skal standard-initialdosis af VKA benyttes, hvorefter VKA doseres ud fra INR-målinger. I den periode, hvor patienten tager både rivaroxaban og VKA, bør INR tidligst måles 24 timer efter den seneste dosis rivaroxaban, men før den næste dosis. 24 timer efter seponering af Rivaroxaban Accord er det atter muligt at foretage pålidelige INR-målinger (se pkt. 4.5 og 5.2).

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

Skift fra rivaroxaban til parenterale antikoagulantia
Første dosis af det parenterale antikoagulans administreres på tidspunktet for næste planlagte administration af rivaroxaban.

Særlige populationer

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

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

- Til behandling af DVT, behandling af PE og forebyggelse af recidiverende DVT og PE: Patienten skal behandles med 15 mg to gange dagligt i de første tre uger. Derefter, når den anbefalede dosis 20 mg er én gang dagligt, bør en dosisreduktion fra 20 mg én gang dagligt til 15 mg én gang dagligt overvejes, hvis det vurderes, at patientens risiko for blødning vejer tungere end risikoen for recidiverende PE og DVT. Anbefalingen af brug af 15 mg er baseret på farmakokinetisk modellering og er ikke undersøgt klinisk (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2).
  Når den anbefalede dosis er 10 mg én gang dagligt, kræves der ingen dosisjustering af den anbefalede dosis.

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

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

Ældre population
Ingen dosisjustering (se pkt. 5.2)

Legemsvægt
Ingen dosisjustering (se pkt. 5.2)

Køn
Ingen dosisjustering (se pkt. 5.2)

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

Administration

Rivaroxaban Accord er til oral anvendelse.
Tabletterne skal tages sammen med mad (se pkt. 5.2).

Knusning af tabletter
Til patienter, der ikke er i stand til at sluge hele tabletter, kan Rivaroxaban Accord-tabletten administreres oralt ved at knuse tabletten og blande den med vand eller æblemos umiddelbart før indtagelse. Administration af knuste Rivaroxaban Accord 15 mg eller 20 mg filmovertrukne tabletter skal straks efterfølges af mad.
Den knuste tablet kan også gives via en mavesonde (se pkt. 5.2 og 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Aktiv, klinisk signifikant blødning.

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

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

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

Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sædvanlig klinisk antikoagulationsovervågning anbefales i hele behandlingsperioden.

Blødningsrisiko

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

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

Flere patientgrupper har, som beskrevet nedenfor, øget risiko for blødning. Disse patienter skal omhyggeligt overvåges for tegn og symptomer på blødningskomplikationer og anæmi efter indledning af behandlingen (se pkt. 4.8).
Ethvert fald i hæmoglobin eller blodtryk bør medføre søgning efter blødningskilde.

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

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) kan plasmakoncentrationerne af rivaroxaban være signifikant forhøjet (i gennemsnit 1,6 gange), hvilket kan medføre en øget blødningsrisiko. Rivaroxaban Accord skal bruges med forsigtighed til patienter

med en kreatininclearance på 15 - 29 ml/min. Rivaroxaban Accord bør ikke anvendes til patienter med kreatininclearance < 15 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2).
Rivaroxaban Accord skal anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion, når de samtidig får andre lægemidler, som øger plasmakoncentrationen af rivaroxaban (se pkt. 4.5).

Interaktion med andre lægemidler

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

Der skal udvises forsigtighed, hvis patienten samtidig bliver behandlet med lægemidler, der påvirker hæmostasen, f.eks. non-steroide antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), acetylsalicylsyre og trombocytaggregationshæmmere eller selektive 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 gastroøsofageal refluks)
- vaskulær retinopati
- bronkiektase eller lungeblødning i anamnesen

Patienter med cancer

Patienter med malign sygdom kan samtidig have en større risiko for blødning og trombose. Den individuelle fordel ved antitrombotisk behandling skal opvejes mod blødningsrisikoen hos patienter med aktiv cancer, afhængigt af tumorens placering, antineoplastisk behandling og sygdomsstadiet. Tumorer, som befinder sig i mave-tarm-kanalen eller i urogenitalkanalen, er blevet forbundet med en større blødningsrisiko under rivaroxabanbehandlingen.
Hos patienter med maligne neoplasmer med en høj blødningsrisiko, er anvendelsen af rivaroxaban kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Patienter med kunstige hjerteklapper

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

Patienter med antifosfolipidsyndrom

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

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

Rivaroxaban Accord 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 Rivaroxaban Accords sikkerhed og virkning ikke er klarlagt i disse kliniske situationer.

Spinal/epiduralanæstesi eller -punktur

I forbindelse med neuraksial anæstesi (spinal/epiduralanæstesi) eller spinal/epiduralpunktur, har patienter, som får antitrombotika til forebyggelse af tromboemboliske komplikationer, risiko for at udvikle epiduralt eller spinalt hæmatom, hvilket kan føre til langvarig eller permanent paralyse. Risikoen for disse hændelser kan stige ved postoperativ brug af permanent epiduralkateter eller samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen. Risikoen kan også stige ved traumatisk eller gentagen epidural- eller spinalpunktur. Patienten skal overvåges hyppigt for symptomer på neurologisk svækkelse (f.eks. følelsesløshed eller svaghed i benene og afførings- eller vandladningsforstyrrelser). Hvis der bemærkes neurologisk svækkelse, skal der øjeblikkeligt stilles en diagnose og iværksættes behandling. Før neuraksial intervention skal lægen afveje de mulige fordele med risikoen hos patienter, der får antikoagulantia, og hos patienter, der skal have antikoagulantia til tromboprofylakse. Der er ingen klinisk erfaring med anvendelse af 15 mg eller 20 mg rivaroxaban i disse situationer .
For at reducere den potentielle blødningsrisiko ved neuraksial (epidural/spinal) anæstesi eller spinalpunktur hos patienter i behandling med rivaroxaban bør rivaroxabans farmakokinetiske profil tages i betragtning. Det er bedst at indsætte eller fjerne et epiduralkateter eller udføre lumbalpunktur, når den antikoagulerende virkning af rivaroxaban vurderes til at være lav. Det vides imidlertid ikke præcist hvornår en tilstrækkelig lav antikoagulerende virkning nås hos den enkelte patient.
Ved fjernelse af et epiduralkateter skal der, ud fra de generelle farmakokinetiske karakteristika, gå mindst to gange halveringstiden efter sidste administration af rivaroxaban, dvs. mindst 18 timer for unge patienter og 26 timer for ældre patienter (se pkt. 5.2). Efter fjernelse af katetret skal der gå mindst 6 timer, før den næste rivaroxaban-dosis administreres.
Hvis traumatisk punktur forekommer, skal indtagelse af rivaroxaban udskydes i 24 timer.

Dosisanbefaling før og efter invasive indgreb og kirurgi

Såfremt der er behov for invasive indgreb eller kirurgi, skal Rivaroxaban Accord 15 mg /Rivaroxaban Accord 20 mg så vidt muligt seponeres mindst 24 timer før indgrebet baseret på den behandlende læges kliniske vurdering.
Såfremt indgrebet ikke kan udskydes, må den øgede blødningsrisiko afvejes mod behovet for hurtig intervention.
Efter invasive indgreb eller kirurgi skal Rivaroxaban Accord startes op igen hurtigst muligt, forudsat patientens kliniske tilstand tillader det, og der efter den behandlende læges vurdering er sikret tilstrækkelig hæmostase (se pkt. 5.2).

Ældre population

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

Dermatologiske reaktioner

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

(f.eks spredning, svært udslæt og/eller blisterdannelse) eller andre tegn på overfølsomhed i forbindelse med slimhindelæsioner.

Oplysninger om hjælpestofferne

Rivaroxaban Accord indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, hvilket vil sige, at det praktisk talt er natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

CYP3A4- og P-gp-hæmmere

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

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

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

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

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

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

Antikoagulantia

Efter kombineret indtagelse af enoxaparin (enkeltdosis på 40 mg) og rivaroxaban (enkeltdosis på 10 mg) blev der observeret en additiv indvirkning på anti-faktor Xa-aktiviteten uden yderligere

indvirkning på koagulationsparametrene (PT, aPTT). Enoxaparin påvirkede ikke rivaroxabans farmakokinetik.
På grund af den øgede blødningsrisiko skal der udvises forsigtighed hos patienter, der får samtidig behandling med andre antikoagulantia (se pkt. 4.3 og 4.4).

NSAID'er/trombocytaggregationshæmmere

Der blev ikke observeret en klinisk relevant forlængelse af blødningstiden efter samtidig indtagelse af rivaroxaban (15 mg) og 500 mg naproxen. Hos nogle patienter kan der dog opstå en mere udtalt farmakodynamisk respons.
Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig indtagelse af rivaroxaban og 500 mg acetylsalicylsyre.
Der sås ingen farmakokinetisk interaktion mellem rivaroxaban (15 mg) og clopidogrel (initialdosis på 300 mg efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 75 mg), men hos en undergruppe af patienter blev der observeret en relevant forlængelse af blødningstiden, der ikke var korreleret med trombocytaggregation, P-selektin eller GPIIb-/IIIa-receptorniveauerne.
Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der får samtidig behandling med NSAID'er (herunder acetylsalicylsyre) og trombocytaggregationshæmmere, da disse lægemidler typisk øger blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

SSRI-/SNRI-præparater

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

Warfarin

Skift af patienter fra vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0-3,0) til rivaroxaban (20 mg) eller fra rivaroxaban (20 mg) til warfarin (INR 2,0-3,0) øgede protrombintiden/INR (Neoplastin) mere end additivt (der kan forekomme individuelle INR-værdier på op til 12), hvorimod virkningerne på aPTT, hæmning af faktor Xa-aktiviteten og endogent trombinpotentiale var additive.
Såfremt den farmakodynamiske virkning af rivaroxaban ønskes undersøgt i skifteperioden, kan anti-faktor Xa-aktiviteten, PiCT og Heptest benyttes, idet disse test ikke påvirkes af warfarin. På dag 4 efter sidste dosis warfarin afspejler samtlige test (herunder PT, aPTT, hæmning af faktor Xa-aktivitet og ETP) kun effekten af rivaroxaban.
Såfremt den farmakodynamiske virkning af warfarin ønskes undersøgt i skifteperioden, kan INR-måling benyttes ved rivaroxabans C_{dal} (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

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).

Graviditet

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

Amning

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Rivaroxaban påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der er set bivirkninger som besvimelse (hyppighed: ikke almindelig) og svimmelhed (hyppighed: almindelig) (se pkt. 4.8). Patienter, der oplever disse bivirkninger, bør ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

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

Samlet blev 69.608 voksne patienter i 19 fase III-studier, og 488 pædiatriske patienter i to fase II studier og to fase III-studier eksponeret for rivaroxaban.

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

Indikation	Antal patienter*	Total daglig dosis	Maksimal varighed af behandlingen
Forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter, der gennemgår planlagt hofteleds- eller knæledsalloplastik	6.097	10 mg	39 dage
Forebyggelse af VTE hos medicinsk syge patienter	3.997	10 mg	39 dage
Behandling af dyb venetrombose (DVT), lungeemboli (LE) og forebyggelse af recidiv	6.790	Dag 1-21: 30 mg Dag 22 og frem: 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 (tabel 2) (se også pkt. 4.4. ”Beskrivelse af udvalgte bivirkninger” nedenfor). De hyppigst rapporterede blødninger var epistaxis (4,5 %) og blødning fra mave-tarm-kanalen (3,8 %).

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

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

* For alle rivaroxabanstudierne blev alle blødningshændelser indsamlet, rapporteret og bedømt.
** I COMPASS-studiet er der en lav forekomst af anæmi, da der blev benyttet en selektiv metode for indsamlingen af uønskede hændelser
*** En selektiv indfaldsvinkel til indsamling af bivirkninger blev anvendt
\# Fra VOYAGER PAD-studiet

<u>Oversigt over bivirkninger i tabelform</u>

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 to fase II-studier og to fase III-studier hos pædiatriske patienter

Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Blod og lymfesystem				
Anæmi (herunder respektive laboratorie-parametre)	Trombocytose (inkl. forhøjet trombocyttal)[A], trombocytopeni			
Immunsystemet				
	Allergisk reaktion, allergisk dermatitis, angioødem og allergisk ødem		Anafylaktiske reaktioner, herunder anafylaktisk shock	
Nervesystemet				
Svimmelhed, hovedpine	Cerebral og intrakraniel blødning, synkope			
Øjne				
Blødning i øjet (herunder konjunktiva)				
Hjerte				
	Takykardi			
Vaskulære sygdomme				
Hypotension, hæmatom				
Luftveje, thorax og mediastinum				
Epistaxis, hæmoptyse			Eosinofil pneumoni	
Mave-tarm-kanalen				
Gingival blødning, blødning fra mave-tarm-kanalen (herunder rektal blødning), gastrointestinale og abdominale smerter, dyspepsi, nausea, obstipation[A], diaré, opkastning[A]	Mundtørhed			
Lever og galdeveje				
Forhøjede aminotransferaser	Nedsat leverfunktion, forhøjet bilirubin, forhøjet basisk serumfosfatase[A], forhøjet GGT[A]	Gulsot, stigning i konjungeret bilirubin (med eller uden samtidig stigning i ALAT), koletase, hepatitis (inklusive hepatocellulær skade)		

Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Hud og subkutane væv				
Pruritus (herunder ikke almindelige tilfælde af generaliseret pruritus), udslæt, ekkymose, kutan og subkutan blødning	Urticaria		Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, DRESS syndrom	
Knogler, led, muskler og bindevæv				
Ekstremitets-smerter[A]	Hæmartrose	Muskelblødning		Kompartment-syndrom sekundært til blødning
Nyrer og urinveje				
Blødning i urogenitalkanalen (herunder hæmaturi og menoragi[B]), nedsat nyrefunktion (herunder forhøjet blod-kreatinin og blod-urinstof)				Nyresvigt/akut nyresvigt sekundært til blødning, der er tilstrækkelig til at medføre hypoperfusion, antikoagulantiarelateret nefropati
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet				
Feber[A], perifert ødem, nedsat generel styrke og energi (herunder træthed og asteni)	Utilpashed	Lokaliseret ødem[A]		
Undersøgelser				
	Forhøjet laktat-dehydrogenase[A], forhøjet lipase[A], forhøjet amylase[A]			
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer				
Blødning efter procedurer (herunder postoperativ anæmi og blødning fra sår), kontusion, sårsekretion[A]		Vaskulær pseudoaneurisme[C]		

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 koronar intervention).

* 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 Rivaroxaban Accords farmakologiske virkningsmekanisme kan brugen af rivaroxaban være forbundet med en øget risiko for okkult eller synlig blødning fra alle væv eller organer, hvilket kan medføre posthæmoragisk anæmi. Symptomerne og sværhedsgraden (herunder mulig letal udgang) varierer i forhold til blødningens placering og graden eller omfanget af blødningen og/eller anæmien (se pkt. 4.9). I de kliniske studier sås slimhindeblødninger (f.eks. blødning fra næse, tandkød, mave-tarm-kanalen, genitalier og urinveje, herunder unormal blødning fra skeden eller øget menstruationsblødning) og anæmi hyppigere under langtidsbehandling med rivaroxaban i sammenligning med VKA-behandling. Ud over den kliniske overvågning kan det derfor være af værdi at undersøge hæmoglobin/hæmatokrit for at opdage okkult blødning, og kvantificere den kliniske relevans af synlig blødning, hvis det skønnes nødvendigt.
Risikoen for blødning kan være øget hos visse patientgrupper, f.eks. hos patienter med ukontrolleret, svær arteriel hypertension, og/eller som samtidig får anden behandling, der påvirker hæmostasen (se pkt 4.4 ”Blødningsrisiko”). Menstruationsblødningen kan være kraftigere og/eller forlænget. Blødningskomplikationer kan optræde som svaghed, bleghed, svimmelhed, hovedpine eller uforklarlig hævelse, dyspnø og uforklarligt shock. I nogle tilfælde er der som følge af anæmi set symptomer på kardial iskæmi som f.eks. brystsmerter eller angina pectoris.
Der er for rivaroxaban indberettet kendte komplikationer sekundære til svær blødning som f.eks. kompartmentsyndrom og nyresvigt som følge af hypoperfusion eller antikoagulantia-relateret nefropati. Der skal derfor tages højde for risikoen for blødning, når tilstanden hos en patient, der får antikoagulans, evalueres.

Indberetning af formodede bivirkninger
Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V.

4.9 Overdosering

Der er indberettet sjældne tilfælde af overdosering på op til 1.960 mg. I tilfælde af overdosering, skal patienten observeres tæt for blødningskomplikationer eller andre bivirkninger (se pkt. ”Behandling af blødning”). Den begrænsede absorption forventes at medføre en *ceiling*-effekt uden yderligere stigning i den gennemsnitlige plasmakoncentration ved supraterapeutiske doser på 50 mg rivaroxaban eller højere.
Der findes en specifik antidot (andexanet alfa), der antagoniserer rivaroxabans farmakodynamiske virkning (se produktresuméet for andexanet alfa). Ved overdosering med rivaroxaban kan det overvejes at bruge aktivt kul til at reducere absorptionen.

Behandling af blødning

Såfremt der optræder blødningskomplikationer hos en patient, der får rivaroxaban, skal næste rivaroxaban-administration udsættes eller behandlingen seponeres efter lægens vurdering. Rivaroxaban har en halveringstid på ca. 5-13 timer (se pkt. 5.2). Behandlingen tilpasses individuelt efter blødningens sværhedsgrad og sted. Hensigtsmæssig symptomatisk behandling kan benyttes efter behov som f.eks. mekanisk kompression (f.eks. for svær epistaxis), kirurgisk hæmostase med blodstandsende indgreb, væskesubstitution og hæmodynamisk understøttelse, blodprodukter (pakkede røde blodlegemer eller frisk frosset plasma afhængigt af den tilknyttede anæmi eller koagulopati) eller blodplader.
Såfremt blødningen ikke kan standses med ovennævnte tiltag, bør administration af enten en specifik faktor Xa-inhibitor antidot (andexanet alfa), som antagoniserer den farmakodynamiske virkning af rivaroxaban eller en specifik prokoagulant middel, som f.eks. protrombinkomplekskoncentrat (PCC), aktiveret protrombinkomplekskoncentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa), overvejes. Der er imidlertid på nuværende tidspunkt yderst begrænsede erfaringer med brug af disse lægemidler hos personer, der får rivaroxaban. Anbefalingen er desuden baseret på begrænsede, ikke-kliniske data. Det bør overvejes at redosere og titrere rekombinant faktor VIIa afhængigt af bedringen i blødningen. Afhængigt af lokal tilgængelighed bør det overvejes at konsultere en koagulationsekspert i tilfælde af større blødninger (se pkt. 5.1).

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamisk virkning

Der er set dosisafhængig hæmning af faktor Xa-aktivitet hos mennesker. Protrombintiden (PT) påvirkes af rivaroxaban i forhold til dosis og i tæt sammenhæng med plasmakoncentrationerne (r-værdi lig med 0,98), hvis der anvendes Neoplastin til analysen. Andre reagenser ville give andre resultater. PT skal måles i sekunder, da INR kun kalibreres og valideres for cumariner og ikke kan anvendes i forbindelse med andre antikoagulantia. Hos patienter i behandling med rivaroxaban for DVT og PE og forebyggelse af recidiv var 5/95-percentilerne for PT (Neoplastin) 2 - 4 timer efter tabletindtagelse (dvs. på tidspunktet for maksimal effekt) for 15 mg rivaroxaban to gange dagligt 17 - 32 sek. og for 20 mg rivaroxaban én gang dagligt 15 - 30 sek. Ved dalniveau (8 - 16 timer efter tabletindtagelse) var 5/95-percentilerne for 15 mg to gange dagligt fra 14 - 24 sek. og for 20 mg én gang dagligt (18 - 30 timer efter tabletindtagelsen) fra 13 - 20 sek.
Hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren i behandling med rivaroxaban for forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli var 5/95-percentilerne for PT (Neoplastin) 1 - 4 timer efter tabletindtagelse (dvs. på tidspunktet for maksimal effekt) hos patienter behandlet med 20 mg én gang dagligt fra 14-40 sek., og hos patienter med moderat nyreinsufficiens behandlet med 15 mg én gang dagligt fra 10-50 sek. Ved dalniveau (16 - 36 timer efter tabletindtagelse) var 5/95 percentilerne hos patienter behandlet med 20 mg én gang dagligt fra 12-26 sek., og hos patienter med moderat nyreinsufficiens behandlet med 15 mg én gang dagligt fra 12-26 sek.
I et klinisk farmakologisk studie af ophævelse af rivaroxabans farmakodynamiske egenskaber hos raske voksne forsøgspersoner (n = 22) undersøgte man virkningerne af enkeltdoser (50 IE/kg) af to forskellige typer PCC, en 3-faktor PCC (faktor II, IX og X) og en 4-faktor PCC (faktor II, VII, IX og X). 3-faktor PCC'en reducerede middelværdierne af neoplastin-PT med ca. 1,0 sekund inden for 30 minutter sammenlignet med reduktioner på ca. 3,5 sekunder observeret med 4-faktor PCC'en. Til gengæld havde 3-faktor PCC'en en større og hurtigere samlet effekt på ophævelse af ændringer i endogen trombingenerering end 4-faktor PCC'en (se pkt. 4.9).
Den aktiverede partielle tromboplastintid (aPTT) og Heptest forlænges også i forhold til dosis, men de anbefales ikke til vurdering af rivaroxabans farmakodynamiske effekt. Det er ikke nødvendigt at overvåge koagulationsparametrene under behandling med rivaroxaban som klinisk rutine. Hvis det imidlertid er klinisk indiceret, kan rivaroxaban-niveauerne måles ved kalibrerede kvantitative anti-faktor Xa-test (se pkt. 5.2).

Klinisk virkning og sikkerhed

Behandling af DVT, PE og forebyggelse af recidiverende DVT og PE
Det kliniske rivaroxaban-program var udformet med henblik på at påvise effekten af rivaroxaban til indledende og fortsat behandling af akut DVT og PE og forebyggelse af recidiv.
Mere end 12.800 patienter blev undersøgt i fire randomiserede kontrollerede kliniske fase III-studier (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension og Einstein Choice), og desuden blev der foretaget en foruddefineret samlet analyse af Einstein DVT og Einstein PE-studierne. Den samlede kombinerede behandlingsvarighed i alle studier var op til 21 måneder.

I Einstein DVT blev 3.449 patienter med akut DVT undersøgt for behandling af DVT og forebyggelse af recidiverende DVT og PE (patienter med symptomatisk PE blev udelukket fra dette studie). Behandlingsvarigheden var 3, 6 eller 12 måneder afhængigt af investigators kliniske vurdering.
I den indledende 3-ugersbehandling af akut DVT fik patienterne 15 mg rivaroxaban to gange dagligt. Der fortsattes derefter med 20 mg rivaroxaban én gang dagligt.

I Einstein PE blev 4.832 patienter med akut PE undersøgt for behandling af PE og forebyggelse af recidiverende DVT og PE. Behandlingsvarigheden var 3, 6 eller 12 måneder afhængigt af investigators kliniske vurdering.
I den indledende behandling af akut PE fik patienterne 15 mg rivaroxaban to gange dagligt i tre uger. Der fortsattes derefter med 20 mg rivaroxaban én gang dagligt.

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

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

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

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

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

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

lige store tertiler og forekomsten af recidiverende VTE (p = 0,032 for interaktion). I henhold til center var HR med rivaroxaban i forhold til warfarin i den højeste tertil 0,69 (95 % KI: 0,35 - 1,35).

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

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

Studiepopulation	**3 449 patienter med symtomatisk akut dyb ventrombose**	
Terapeutisk dosis og varighed	**Rivaroxaban[a)]** **3, 6 eller 12 måneder** **N=1.731**	**Enoxaparin/VKA[b)]** **3, 6 eller 12 måneder** **N=1.718**
Symtomatisk recidiverende VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symtomatisk recidiverende PE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symtomatisk recidiverende DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symtomatisk PE og DVT	1 (0,1 %)	0
Dødelig PE/død, hvor PE ikke kan udelukkes	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Større eller klinisk relevant mindre blødning	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Større blødning	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) Rivaroxaban 15 mg to gange dagligt i tre uger efterfulgt af 20 mg én gang dagligt
b) Enoxaparin i mindst 5 dage overlappet med og efterfulgt af VKA
* p < 0,0001 (non-inferioritet i forhold til en forudspecificeret HR på 2,0); HR: 0,680 (0,443 - 1,042), p=0,076 (superioritet)

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

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

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

Studiepopulation	**4 832 patienter med akut symtomatisk PE**	
Terapeutisk dosis og varighed	**Rivaroxaban[a)]** **3, 6 eller 12 måneder** **N=2.419**	**Enoxaparin/VKA[b)]** **3, 6 eller 12 måneder** **N=2.413**
Symtomatisk recidiverende VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symtomatisk recidiverende PE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symtomatisk recidiverende DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symtomatisk PE og DVT	0	2 (< 0,1 %)
Dødelig PE/Død, hvor PE inte 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 dagligt i tre uger efterfulgt af 20 mg én gang dagligt
b)Enoxaparin i mindst 5 dage, overlappet med og efterfulgt af VKA
* p < 0,0026 (non-inferioritet i forhold til en forudspecificeret HR på 2,0); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)

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

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

Studiepopulation	**8 281 patienter med akut symtomatisk DVT eller PE**	
Terapeutisk dosis og varighed	**Rivaroxaban[a)]** **3, 6 eller 12 måneder** **N=4.150**	**Enoxaparin/VKA[b)]** **3, 6 eller 12 måneder** **N=4.131**
Symtomatisk recidiverende VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symtomatisk recidiverende PE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symtomatisk recidiverende DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symtomatisk PE og DVT	1 (> 0,1 %)	2 (< 0,1 %)
Dødelig PE/død hvor PE inte 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 dagligt i tre uger efterfulgt af 20 mg én gang dagligt
b) Enoxaparin i mindst 5 dage, overlappende med og efterfulgt af VKA
* p < 0,0001 (non-inferioritet i forhold til en forudspecificeret HR på 1,75); HR: 0,886 (0,661 – 1,186)

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

I studiet Einstein Extension (se tabel 7) viste rivaroxaban sig superiør sammenlignet med placebo med hensyn til primære og sekundære effektendepunkter. For det primære sikkerhedsendepunkt (større

blødninger) var der en ikke-signifikant numerisk højere frekvens af patienter i behandling med rivaroxaban 20 mg én gang dagligt 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 dagligt sammenlignet med placebo.

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

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

a Rivaroxaban 20 mg én gang dagligt
* p < 0,0001 (superioritet), HR: 0,185 (0,087 - 0,393)

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

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

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

* p < 0,001(superioritet) rivaroxaban 20 mg én gang dagligt *vs.* ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,34 (0,20 - 0,59)
** p < 0,001 (superioritet) rivaroxaban 10 mg én gang dagligt *vs.* ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,26 (0,14 - 0,47)
[+] Rivaroxaban 20 mg én gang dagligt *vs.* ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,44 (0,27 - 0,71), p = 0,0009 (nominel)
[++] Rivaroxaban 10 mg én gang dagligt *vs.* ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,32 (0,18 - 0,55), p < 0,0001 (nominel)

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

I et ikke-interventionstudie efter godkendelsen med flere end 40.000 patienter uden cancer i anamnesen fra fire lande blev rivaroxaban ordineret til behandling eller forebyggelse af DVT og LE. Hændelsesraterne pr. 100 patientår for symptomatiske/klinisk åbenbare VTE/tromboemboliske hændelser, der førte til indlæggelse, lå i intervallet 0,64 (95 % KI 0,40 - 0,97) i Storbritannien til 2,30

(95 % KI 2,11 - 2,51) for Tyskland. Blødning, der førte til indlæggelse, forekom med hændelsesrater pr. 100 patientår på 0,31 (95 % KI 0,23 - 0,42) for intrakraniel blødning, 0,89 (95 % KI 0,67 - 1,17) for gastrointestinal blødning, 0,44 (95 % KI 0,26 - 0,74) for urogenital blødning og 0,41 (95 % KI 0,31 - 0,54) for anden blødning.

Højrisikopatienter med tredobbelt positiv antifosfolipidsyndrom

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

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Rivaroxaban absorberes hurtigt, og den maksimale koncentration (C_{max}) opnås 2 - 4 timer efter tabletindtagelsen.
Den orale absorption af rivaroxaban er næsten fuldstændig, og den orale biotilgængelighed er høj (80-100 %) for 2,5 mg- og 10 mg-tabletten uafhængigt af fastende tilstand eller fødeindtagelse. Indtagelse af mad påvirker ikke rivaroxabans AUC eller C_{max} efter en 2,5 mg- og 10 mg-dosis.
Som følge af den begrænsede absorption konstateredes en oral biotilgængelighed på 66 % for 20 mg-tabletten under fastende betingelser. Når rivaroxaban 20 mg-tabletter tages sammen med mad, iagttages en forøgelse af middel-AUC på 39 % sammenlignet med tabletindtagelse under fastende betingelser, hvilket er et tegn på næsten fuldstændig absorption og stor oral biotilgængelighed.
Rivaroxaban 15 mg- og 20 mg-tabletter skal tages sammen med mad (se pkt. 4.2).
Rivaroxabans farmakokinetik er tilnærmelsesvis lineær op til omkring 15 mg én gang dagligt i fastende tilstand. Med samtidig fødeindtagelse udviste rivaroxaban 10 mg-, 15 mg- og 20 mg-tabletter proportionalitet med dosis. Ved højere doser rivaroxaban vises en opløsningsbegrænset absorption med faldende biotilgængelighed og faldende absorptionsfrekvens ved øget dosis.
Variationen i rivaroxabans farmakokinetik er moderat med interindividuel variation (variationskoefficient) i intervallet 30-40 %.
Absorptionen af rivaroxaban er afhængig af, hvor det frigøres i mave-tarm-kanalen. Der blev rapporteret en 29 % og 56 % reduktion i AUC og C_{max}, sammenlignet med tabletten, når rivaroxaban-granulat frigøres i den proksimale tyndtarm. Eksponeringen reduceres ydeligere, når rivaroxaban frigøres i den distale tyndtarm, eller ascenderende kolon. Derfor bør administration af rivaroxaban distalt til maven undgås, da dette kan medføre reduceret absorption og relateret rivaroxaban-eksponering.
Biotilgængeligheden (AUC og C_{max}) var sammenlignelig for 20 mg rivaroxaban administreret oralt som en knust tablet blandet i æblemos, eller suspenderet i vand og administreret via en mavesonde, efterfulgt af et flydende måltid, sammenlignet med en hel tablet. Ud fra den forudsigelige, dosisproportionale farmakokinetiske profil for rivaroxaban er det sandsynligt, at resultaterne for biotilgængelighed i dette studie også gælder for lavere rivaroxaban-doser.

Fordeling

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

Biotransformation og elimination

Ca. 2/3 af den administrerede rivaroxabandosis nedbrydes ved metabolisering, hvoraf halvdelen udskilles med urinen og den anden halvdel med fæces. Den sidste tredjedel af den administrerede dosis udskilles uændret i urinen, fortrinsvis via aktiv renal sekretion.
Rivaroxaban metaboliseres via CYP3A4, CYP2J2 og CYP-uafhængige mekanismer. Biotransformationen finder hovedsageligt sted ved oxidativ nedbrydning af morfolindelen og hydrolyse af amidbindingerne. In vitro-undersøgelser har vist, at rivaroxaban er et substrat for transportproteinerne P-gp (P-glycoprotein) og Bcrp (brystcancer-resistensprotein).
Uændret rivaroxaban er det vigtigste stof i humant plasma, idet der ikke forefindes nogen væsentlige eller aktive cirkulerende metabolitter. Rivaroxaban har en systemisk clearance på omkring 10 l/timer, og kan således klassificeres som et lægemiddel med lav clearance. Efter indgift af 1 mg intravenøst er halveringstiden for elimination ca. 4,5 timer. Efter oral administration begrænses eliminationen af absorptionshastigheden. Eliminationen af rivaroxaban fra plasma foregår med terminale halveringstider på 5-9 timer hos unge og 11-13 timer hos ældre.

Særlige populationer

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

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

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

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

Nedsat leverfunktion
Hos cirrosepatienter med svagt nedsat leverfunktion (klassificeret som Child-Pugh-score A) sås der kun mindre ændringer i rivaroxabans farmakokinetik (gennemsnitlig stigning i AUC for rivaroxaban på 1,2 gange), hvilket næsten er sammenligneligt med den tilsvarende raske kontrolgruppe. Hos cirrosepatienter med moderat nedsat leverfunktion (klassificeret som Child-Pugh-score B) steg det gennemsnitlige AUC for rivaroxaban signifikant med 2,3 gange sammenlignet med raske frivillige. Ubunden AUC var øget med en faktor 2,6. Disse patienter havde også nedsat renal elimination af rivaroxaban i lighed med patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Der foreligger ikke data om patienter med svært nedsat leverfunktion.
Hæmningen af faktor Xa-aktiviteten steg med en faktor på 2,6 hos patienter med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med raske frivillige. PT-forlængelsen steg ligeledes med en faktor på 2,1. Patienter med moderat nedsat leverfunktion var mere følsomme over for rivaroxaban. Det resulterede i et stejlere PK/PD-forhold mellem koncentration og PT.
Rivaroxaban er kontraindiceret hos patienter med leversygdom, der er forbundet med koagulationsdefekt og en klinisk relevant blødningsrisiko, herunder cirrosepatienter med Child-Pugh B og C (se pkt. 4.3).

Nedsat nyrefunktion
Der sås en stigning i eksponeringen for rivaroxaban, der var korreleret med reduktionen i nyrefunktionen. Dette blev vurderet ved målinger af patienternes kreatininclearance. Hos personer med mild (kreatininclearance 50-80 ml/min), moderat (kreatininclearance 30-49 ml/min) og svær (kreatininclearance 15-29 ml/min) nedsat nyrefunktion sås der en stigning i plasmakoncentrationerne af rivaroxaban (AUC) på henholdsvis 1,4, 1,5 og 1,6 gange. Tilsvarende stigninger i de farmakodynamiske effekter var mere udtalte. Hos personer med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion var den samlede hæmning af faktor Xa-aktiviteten øget med en faktor på henholdsvis 1,5, 1,9 og 2,0 sammenlignet med raske frivillige. PT-forlængelsen steg ligeledes med en faktor på henholdsvis 1,3, 2,2 og 2,4. Der foreligger ingen data om patienter med kreatininclearance på < 15 ml/min.
På grund af rivaroxabans høje plasmaproteinbinding forventes det ikke, at lægemidlet er dialyserbart. Rivaroxaban bør ikke anvendes til patienter med en kreatininclearance på < 15 ml/min. Rivaroxaban skal bruges med forsigtighed til patienter med en kreatininclearance på 15-29 ml/min (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske data for patienter

Hos patienter, der fik rivaroxaban 20 mg én gang dagligt til behandling af akut dyb venetrombose (DVT), var den geometriske middelkoncentration (90 % *prediction*-interval) 2 - 4 timer og ca. 24 timer efter administration henholdsvis 215 (22 – 535) og 32 (6 – 239) mikrog/l, hvilket stort set svarer til maksimums- og minimumskoncentrationerne i doseringsintervallet.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Det farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold (PK/PD) mellem rivaroxabans plasmakoncentrationer og forskellige PD-endepunkter (faktor Xa-hæmning, PT, aPTT, Heptest) er blevet evalueret efter indgivelse i et bredt dosisinterval (5 - 30 mg to gange dagligt). Forholdet mellem koncentrationen af rivaroxaban og faktor Xa-aktiviteten blev bedst beskrevet af en E_{max}-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 13 s og hældningen var omkring 3 - 4s/(100 mikrog/l). Resultaterne af PK/PD-analyserne i fase II og III var konsistente med de data, der blev fundet hos raske forsøgspersoner.

Pædiatrisk population

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologis, toksicitet efter en enkeltdosis, fototoksicitet, genotoksicitet, karcinogenicitet og juvenil toksicitet.
De effekter, der blev observeret ved toksicitetsstudier ved multiple doser, skyldtes hovedsageligt rivaroxabans unormalt høje farmakodynamiske aktivitet. Hos rotter ansås de øgede IgG- og IgA-plasmaniveauer for at være klinisk relevante eksponeringsniveauer.
Der sås ingen virkning på fertiliteten hos han- eller hunrotter. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet, der er relateret til rivaroxabans farmakologiske virkningsmekanisme (f.eks. blødningskomplikationer). Embryo-føtal-toksicitet (post-implantationstab, forsinket/progressiv knogledannelse, hepatiske multiple svagt farvede pletter) og et øget antal tilfælde af almindelige misdannelser samt ændringer i placenta blev set ved klinisk relevante plasmakoncentrationer. I et præ- og postnatalt studie i rotter blev der set nedsat levedygtighed hos afkommet ved doser, der var toksiske for moderdyrene.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletkerne

Lactosemonohydrat
Natriumcroscarmellose (E468)
Natriumlaurylsulfat (E487)
Hypromellose 2910 (nominal viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Mikrokrystallinsk cellulose (E460)
Silica, kolloid vandfri (E551)
Magnesiumstearat (E572)

Filmovertræk

Macrogol 4000 (E1521)
Hypromellose 2910 (nominal viskositet 5,1 mPa.S) (E464)
Titandioxid (E171)
Rød jernoxid (E172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

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

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Startpakning til de første 4 ugers behandling:
Klar blisterpakninger af PVC/aluminium i et omslag med 49 filmovetrukne tabletter:
42 filmovertrukne Rivaroxaban Accord 15 mg og 7 filmovertrukne Rivaroxaban Accord 20 mg tabletter.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

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

Knusning af tabletter
Rivaroxaban-tabletterne kan knuses og suspenderes i 50 ml vand og administreres via en nasogastrisk sonde eller anden ernæringssonde til ventriklen, efter korrekt placering af sonden i maven er blevet bekræftet. Derefter skal sonden skylles med vand. Da absorption af rivaroxaban afhænger af frigivelsesstedet for det aktive stof, bør administration af rivaroxaban distalt for mavesækken undgås, da det kan føre til en nedsat absorption og dermed en nedsat eksponering for det aktive stof. Efter administration af en knust tablet med rivaroxaban 15 mg eller 20 mg, skal dosis straks følges af enteral ernæring.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMRE

EU/1/20/1488/039

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

Dato for første markedsføringstilladelse: 16. november 2020

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu

BILAG II

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Polen

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spanien

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Holland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden lanceringen af lægemidlet fremstille uddannelsesmateriale rettet mod de læger, som forventes at ordinere/anvende Rivaroxaban Accord. Dette uddannelsesmateriale skal øge opmærksomheden om den potentielle risiko for blødning ved behandling med Rivaroxaban Accord og give vejledning i, hvorledes denne risiko håndteres. Uddannelsesmaterialet til læger skal indeholde:

- Produktresumé
- Vejledning til den ordinerende læge
- Patientkort [Teksten til kortet fremgår af bilag III]

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sammen med den nationale ansvarlige myndighed i hvert medlemsland godkende indhold og udformning af vejledningen til den ordinerende læge samt en kommunikationsplan forud for udlevering af uddannelsesmaterialet. Vejledningen til den ordinerende læge skal indeholde følgende hovedpunkter om sikkerhed:

- Oplysning om populationer med potentielt højere risiko for blødninger
- Anbefalinger til dosisnedsættelse i risikopopulationer
- Vejledning om skift fra eller til rivaroxaban-behandling
- Behovet for at tage 15 mg- og 20 mg-tabletterne sammen med mad
- Håndtering af tilfælde af overdosering
- Brugen af koagulationstests og tolkning af samme
- At alle patienter skal have vejledning i:
  - Tegn eller symptomer på blødning, og hvornår man skal kontakte sundhedspersonale
  - Vigtigheden af behandlingscompliance
  - Nødvendigheden af at tage 15 mg- og 20 mg-tabletterne sammen med mad
  - Nødvendigheden af altid at have patientkortet, der følger med hver lægemiddelpakke, på sig
  - Nødvendigheden af at oplyse sundhedspersonalet om, at man tager Rivaroxaban Accord, hvis man skal opereres eller have foretaget andre former for indgreb.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal også lægge et patientkort i hver lægemiddelpakke. Teksten til kortet fremgår af bilag III.

BILAG III

ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON FOR 2,5 MG

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 2,5 mg filmovertrukne tabletter
rivaroxaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 2,5 mg rivaroxaban.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter
168 filmovertrukne tabletter
196 filmovertrukne tabletter
10 x 1 filmovertrukne tabletter
100 x 1 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1488/001-008

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rivaroxaban Accord 2,5 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER TIL 2,5 MG

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 2,5 mg tabletter
rivaroxaban

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ENKELTDOSISBLISTERPAKNING (10 x 1 TABLETTER, 100 x 1 TABLETTER) TIL 2,5 MG

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 2.5 mg tabletter

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER TIL 2,5 MG (KALENDERPAKNING MED 14 TABLETTER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 2.5 mg tabletter
rivaroxaban

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Man
Tir
Ons
Tor
Fre
Lør
Søn

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON OG ETIKET TIL HDPE-BEHOLDER TIL 2,5 MG

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 2.5 mg filmovertrukne tabletter
rivaroxaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 2,5 mg rivaroxaban.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter
500 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanien (kun relevant for ydre karton, ikke relevant for beholderetiket)

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1488/009-011 (kun relevant for ydre karton, ikke relevant for beholderetiket)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rivaroxaban Accord 2,5 mg (kun relevant for ydre karton, ikke relevant for beholderetiket)

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC (gælder kun for ydre karton, ikke relevant for beholderetiket)
SN (gælder kun for ydre karton, ikke relevant for beholderetiket)
NN (gælder kun for ydre karton, ikke relevant for beholderetiket)

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL 10 MG

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 10 mg filmovertrukne tabletter
rivaroxaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg rivaroxaban.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 filmovertrukne tabletter
10 filmovertrukne tabletter
14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter
10 x 1 filmovertrukne tabletter
100 x 1 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1488/012-020

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rivaroxaban Accord 10 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER FOR 10 MG

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletter
rivaroxaban

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ENHEDSDOSISBLISTERPAKNING (10 x 1 TABLETTER, 100 x 1 TABLETTER) TIL 10 MG

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletter

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER FOR 10 MG (KALENDERPAKNING MED 14 TABLETTER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 10 mg tabletter
rivaroxaban

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Man
Tir
Ons
Tor
Fre
Lør
Søn

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON OG ETIKET TIL HDPE-BEHOLDER TIL 10 MG

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 10 mg filmovertrukne tabletter
rivaroxaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 10 mg rivaroxaban.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter
500 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanien (kun relevant for ydre karton, ikke relevant for beholderetiket)

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1488/021-023 (kun relevant for ydre karton, ikke relevant for beholderetiket)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rivaroxaban Accord 10 mg (kun relevant for ydre karton, ikke relevant for beholderetiket)

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator (kun relevant for ydre karton, ikke relevant for beholderetiket)

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC (kun relevant for ydre karton, ikke relevant for beholderetiket)
SN (kun relevant for ydre karton, ikke relevant for beholderetiket)
NN (kun relevant for ydre karton, ikke relevant for beholderetiket)

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL 15 MG

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 15 mg filmovertrukne tabletter
rivaroxaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 15 mg rivaroxaban.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmovertrukne tabletter
14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
42 filmovertrukne tabletter
48 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter
10 x 1 filmovertrukne tabletter
100 x 1 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1488/024-035

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rivaroxaban Accord 15 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER TIL 15 MG

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletter
rivaroxaban

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ENKELTDOSISBLISTERPAKNING (10 x 1 TABLETTER, 100 x 1 TABLETTER) TIL 15 MG

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletter

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTERPAKNING TIL 15 MG (KALENDERPAKNING MED 14 TABLETTER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 15 mg tabletter
rivaroxaban

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Man
Tir
Ons
Tor
Fre
Lør
Søn

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON OG ETIKET TIL HDPE-BEHOLDER TIL 15 MG

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 15 mg filmovertrukne tabletter
rivaroxaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 15 mg rivaroxaban.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter
500 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanien (kun relevant for ydre karton, ikke relevant for beholderetiket)

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1488/036-038 (kun relevant for ydre karton, ikke relevant for beholderetiket)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rivaroxaban Accord 15 mg (kun relevant for ydre karton, ikke relevant for beholderetiket)

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator (kun relevant for ydre karton, ikke relevant for beholderetiket)

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC (kun relevant for ydre karton, ikke relevant for beholderetiket)
SN (kun relevant for ydre karton, ikke relevant for beholderetiket)
NN (kun relevant for ydre karton, ikke relevant for beholderetiket)

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL 20 MG

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 20 mg filmovertrukne tabletter
rivaroxaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg rivaroxaban.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmovertrukne tabletter
14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
42 filmovertrukne tabletter
56 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter
10 x 1 filmovertrukne tabletter
100 x 1 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1488/040-050

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rivaroxaban Accord 20 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER TIL 20 MG

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletter
rivaroxaban

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ENKELTDOSISBLISTERPAKNING (10 x 1 TABLETTER, 100 x 1 TABLETTER) TIL 20 MG

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletter

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER TIL 20 MG (KALENDERPAKNING MED 14 TABLETTER)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 20 mg tabletter
rivaroxaban

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Man
Tir
Ons
Tor
Fre
Lør
Søn

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON OG ETIKET TIL HDPE-BEHOLDER TIL 20 MG

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 20 mg filmovertrukne tabletter
rivaroxaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 20 mg rivaroxaban.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

30 filmovertrukne tabletter
90 filmovertrukne tabletter
500 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanien (kun relevant for ydre etiket, ikke relevant for beholderetiket)

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1488/051-053 (kun relevant for ydre etiket, ikke relevant for beholderetiket)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rivaroxaban Accord 20 mg (kun relevant for den ydre karton, ikke relevant for beholderetiketten)

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator (kun relevant for den ydre karton, ikke relevant for beholderetiketten)

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC (kun relevant for den ydre karton, ikke relevant for beholderetiketten)
SN (kun relevant for den ydre karton, ikke relevant for beholderetiketten)
NN (kun relevant for den ydre karton, ikke relevant for beholderetiketten)

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE KARTON TIL STARTPAKNING (42 FILMOVERTRUKNE TABLETTER MED 15 MG OG 7 FILMOVERTRUKNE TABLETTER MED 20 MG) (MED BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
filmovertrukne tabletter
rivaroxaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver rød filmovertrukket tablet for uge 1, 2 og 3 indeholder 15 mg rivaroxaban.
Hver mørkerød filmovertrukket tablet for uge 4 indeholder 20 mg rivaroxaban.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hver pakke med 49 filmovertrukne tabletter indeholder:
42 filmovertrukne tabletter hver med 15 mg rivaroxaban
7 filmovertrukne tabletter hver med 20 mg rivaroxaban

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

Startpakning

Denne startpakning anvendes kun i de første 4 behandlingsuger.

DOSERING:
Dag 1 til 21: Én 15 mg-tablet to gange dagligt (én 15 mg tablet morgen og én tablet aften) sammen med mad.
Fra dag 22: Én 20 mg-tablet én gang dagligt (på samme tidspunkt hver dag) sammen med mad.

Dag 1 til 21: 15 mg, én tablet to gange dagligt (én 15 mg tablet morgen og én tablet aften) sammen med mad.
Fra dag 22: 20 mg, én tablet én gang dagligt (på samme tidspunkt hver dag) sammen med mad.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1488/039

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN

NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

OMSLAG MED STARTPAKNING (42 FILMOVERTRUKNE TABLETTER MED 15 MG OG 7 FILMOVERTRUKNE TABLETTER MED 20 MG) (UDEN BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
filmovertrukne tabletter
rivaroxaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver rød filmovertrukket tablet for uge 1, 2 og 3 indeholder 15 mg rivaroxaban.
Hver mørkerød filmovertrukket tablet for uge 4 indeholder 20 mg rivaroxaban.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactosemonohydrat.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hver pakke med 49 filmovertrukne tabletter indeholder:
42 filmovertrukne tabletter hver med 15 mg rivaroxaban
7 filmovertrukne tabletter hver med 20 mg rivaroxaban

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

Startpakning

Denne startpakning anvendes kun i de første 4 behandlingsuger.

Dag 1 til 21: 15 mg, én tablet to gange dagligt (én 15 mg tablet morgen og én tablet aften) sammen med mad.
Fra dag 22: 20 mg, én tablet én gang dagligt (på samme tidspunkt hver dag) sammen med mad.

DOSERING og DOSERINGSPLAN:
Dag 1 til 21: Én 15 mg-tablet to gange dagligt (én 15 mg-tablet morgen og én tablet aften).
Fra dag 22: Én 20 mg-tablet én gang dagligt (på samme tidspunkt hver dag).

Indledende behandling	Rivaroxaban Accord 15 mg to gange dagligt	Første 3 uger
Fortsat behandling	Rivaroxaban Accord 20 mg én gang dagligt	Fra uge 4 og frem

Konsultér din læge for at sikre fortsat behandling.
Tages sammen med mad.

Rivaroxaban Accord 15 mg
Behandlingsstart

15 mg
to gange dagligt
Startdato
UGE 1, UGE 2, UGE 3
Dag 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

sol som symbol
måne som symbol

Dosisændring
Rivaroxaban Accord 20 mg
20 mg
én gang dagligt
tages på samme tidspunkt hver dag
Dato for dosisændring
UGE 4
DAG 22 DAG 23 DAG 24 DAG 25 DAG 26 DAG 27 DAG 28

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17 ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER MED STARTPAKNING I OMSLAG (42 FILMOVERTRUKNE TABLETTER MED 15 MG OG 7 FILMOVERTRUKNE TABLETTER MED 20 MG)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Rivaroxaban Accord 15 mg
Rivaroxaban Accord 20 mg
rivaroxaban

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Accord

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

PATIENTKORT

Patientkort
Accord

Rivaroxaban Accord 2,5 mg (sæt kryds i feltet ud for den ordinerede dosis)
Rivaroxaban Accord 10 mg (sæt kryds i feltet ud for den ordinerede dosis)
Rivaroxaban Accord 15 mg (sæt kryds i feltet ud for den ordinerede dosis)
Rivaroxaban Accord 20 mg (sæt kryds i feltet ud for den ordinerede dosis)

♦ Hav altid dette kort på dig
♦ Vis altid kortet til læge eller tandlæge før behandlingen

Jeg får antikoagulationsbehandling med Rivaroxaban Accord (rivaroxaban)
Navn:
Adresse:
Fødselsdato:
Vægt:
Anden medicin/andre forhold:

I akutte situationer, kontakt venligst:
Lægens navn:
Lægens telefonnummer:
Lægens stempel:

Kontakt venligst også:
Navn:
Telefonnummer:
Relation:

Information til sundhedspersonale:
♦ INR-test bør ikke anvendes, da det ikke er et pålideligt mål for Rivaroxaban Accords antikoagulerende aktivitet.

Hvad skal jeg vide om Rivaroxaban Accord?
♦ Rivaroxaban Accord gør blodet tyndere, hvilket forhindrer dannelse af farlige blodpropper.
♦ Rivaroxaban Accord skal tages nøjagtigt, som lægen har ordineret. For at få en optimal beskyttelse mod blodpropper må du aldrig springe en dosis over.
♦ Du må ikke holde op med at tage Rivaroxaban Accord uden først at have talt med lægen, da risikoen for blodpropper kan stige.
♦ Informér sundhedspersonalet om evt. anden medicin, du tager lige nu, har taget for nylig, eller som du har til hensigt at begynde at tage, inden du begynder på at tage Rivaroxaban Accord.
♦ Informér sundhedspersonalet om, at du tager Rivaroxaban Accord, inden operation eller andre indgreb.

Hvornår skal jeg søge råd hos lægen?
Når du tager blodfortyndende medicin som Rivaroxaban Accord, er det vigtigt at kende bivirkningerne. Blødning er den almindeligste bivirkning. Start ikke behandlingen med Rivaroxaban

Accord, hvis du ved, at du har risiko for blødninger, uden først at have talt med lægen om det. Fortæl det straks til lægen, hvis du får tegn på blødning som f.eks.:
♦ smerter
♦ hævelse eller ubehag
♦ hovedpine, svimmelhed eller svaghed
♦ usædvanligt mange blå mærker, næseblod, blødning fra tandkødet, sår, hvor blødningen er lang tid om at stoppe
♦ menstruation eller vaginalblødning, som er kraftigere end normalt
♦ blod i urinen, der kan være rosa- eller brunfarvet, rød eller sort afføring
♦ ophostning af blod eller opkastning af blod eller noget, der ligner kaffegrums.

Hvordan skal jeg tage Rivaroxaban Accord?
♦ For at få en optimal beskyttelse:

- kan 2,5 mg tages med eller uden et måltid
- kan 10 mg tages med eller uden et måltid
- skal 15 mg tages i forbindelse med et måltid
- skal 20 mg tages i forbindelse med et måltid.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Rivaroxaban Accord 2,5 mg filmovertrukne tabletter
rivaroxaban

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rivaroxaban Accord
3. Sådan skal du tage Rivaroxaban Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Du får Rivaroxaban Accord, da
- du har fået stillet diagnosen akut koronarsyndrom (en samlet betegnelse for akut opstået hjertesygdom som hjerteanfald og ustabil angina pectoris, som giver alvorlige smerter i brystet), og da du har en unomal stigning i visse blodprøveresultater med relevans for hjertet.
- Hos voksne nedsætter Rivaroxaban Accord risikoen for at få endnu et hjerteanfald og for at dø af hjerte- og karsygdom.
  Du vil ikke få Rivaroxaban Accord alene. Din læge vil også fortælle dig, at du enten skal tage:
  - acetylsalicylsyre eller
  - acetylsalicylsyre plus clopidogrel eller ticlopidin.

  eller

- du har fået stillet diagnosen høj risiko for at få en blodprop på grund af koronararteriesygdom eller perifer arteriesygdom, som giver dig symptomer.
  Hos voksne nedsætter Rivaroxaban Accord risikoen for at få blodpropper (aterotrombotiske hændelser).
  Du vil ikke få Rivaroxaban Accord alene. Din læge vil også fortælle dig, at du skal tage acetylsalicylsyre.
  I nogle tilfælde, hvis du får Rivaroxaban Accord efter et indgreb til at åbne en forsnævret eller lukket arterie i benet for at genoprette blodkredsløbet, kan lægen også ordinere clopidogrel, som du skal tage i tillæg til acetylsalicylsyre i en kort periode.

Rivaroxaban Accord indeholder det aktive stof rivaroxaban, og det tilhører en gruppe medicin, der kaldes antitrombotika. Det fungerer ved at blokere en blodstørkningsfaktor i blodet (faktor Xa) og nedsætter således blodets tendens til at klumpe sig sammen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rivaroxaban Accord

Tag ikke Rivaroxaban Accord
- hvis du er allergisk over for rivaroxaban eller et af de øvrige indholdsstoffer i Rivaroxaban Accord (angivet i punkt 6).
- hvis du bløder kraftigt
- hvis du har en sygdom eller tilstand i et af kroppens organer, som øger risikoen for alvorlig blødning (f.eks. mavesår, hjerneskade eller -blødning, nylig operation i hjernen eller øjnene)
- hvis du tager medicin for at hindre blodpropper (f.eks. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), bortset fra når du skifter blodfortyndende behandling, eller hvis du får heparin gennem et vene- eller arteriekateter for at holde det åbent
- hvis du får et akut koronarsyndrom og tidligere har haft en blødning eller blodprop i hjernen (slagtilfælde)
- hvis du har en koronararteriesygdom eller perifer arteriesygdom eller tidligere havde en hjerneblødning (apopleksi), eller hvor der var en blokering af de små arterier, der forsyner hjernens dybtliggende væv med blod (lakunær apopleksi), eller hvis du havde en blodprop i hjernen (iskæmisk,ikke-lakunær apopleksi) inden for den sidste måned
- hvis du har en leversygdom, der medfører øget risiko for blødning
- hvis du er gravid eller ammer.

Lad være med at tage Rivaroxaban Accord, og fortæl det til din læge, hvis noget af overstående gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Rivaroxaban Accord.
Rivaroxaban Accord må ikke anvendes sammen med visse andre lægemidler, der nedsætter blodets evne til at størkne, f.eks. prasugrel eller ticagrelor. Du må dog gerne tage acetylsalicylsyre og clopidogrel/ticlopidin.

Vær ekstra forsigtig med at tage Rivaroxaban Accord
- hvis du har øget risiko for blødning, som f.eks. i følgende situationer:
  - svær nyresygdom, da din nyrefunktion kan påvirke den mængde lægemiddel, der virker i kroppen
  - hvis du tager anden medicin for at forebygge blodpropper (f.eks. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), når du skifter blodfortyndende behandling, eller hvis du får heparin gennem et vene- eller arteriekateter for at holde det åbent (se punktet "Brug af anden medicin sammen med Rivaroxaban Accord")
  - blødningsforstyrrelser
  - meget højt blodtryk, som ikke er reguleret med medicin
  - sygdomme i mave eller tarm, der kan give blødninger, f.eks. betændelse i tarmene eller i maven eller irritation i spiserøret f.eks. på grund af sure opstød (sygdom, hvor mavesyren kommer op i spiserøret) eller tumorer, som befinder sig i maven eller tarmen eller i kønsorganerne eller urinvejene
  - et problem med blodkarrene bagerst i øjnene (*retinopati*)
  - en lungesygdom, hvor dine bronkier er udvidede og fyldt med pus (*bronkiektase*), eller du tidligere har haft blødning fra lungerne
  - du er over 75 år
  - du vejer under 60 kg
  - du har koronararteriesygdom med alvorlig symptomatisk hjertesvigt
- hvis du har en kunstig hjerteklap.
- hvis du ved, at du har en sygdom, der hedder antifosfolipidsyndrom (en forstyrrelse i immunsystemet, der giver øget risiko for blodpropper), skal du sige det til lægen, som vil vurdere, om behandlingen skal ændres.

Hvis en eller flere af disse betingelser gælder for dig, skal du fortælle det til lægen, før du tager Rivaroxaban Accord. Lægen vil beslutte, om du skal behandles med dette lægemiddel, og om du skal holdes under nøje observation.

Hvis du skal opereres

- er det yderst vigtigt, at du tager Rivaroxaban Accord før og efter operationen på præcist de tidspunkter, som lægen har angivet.
- hvis du i forbindelse med din operation får indsat et kateter eller får en injektion i rygmarven (f.eks. epidural eller spinal bedøvelse eller smertelindring):
  - er det meget vigtigt, at du tager Rivaroxaban Accord før og efter injektionen eller fjernelsen af katetret på præcist det tidspunkt, som lægen har fortalt dig
  - skal du straks fortælle det til lægen, hvis du bliver følelsesløs eller svag i dine ben, eller hvis du får afførings- eller vandladningsproblemer, når bedøvelsen er afsluttet; du skal straks behandles for dette.

Børn og unge

Rivaroxaban Accord anbefales **ikke til børn og unge under 18 år**. Der findes ikke tilstrækkelige oplysninger om anvendelse til børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Rivaroxaban Accord

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

- **Hvis du tager**
  - visse former for medicin mod svampeinfektioner (f.eks. fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), medmindre de kun smøres på huden
  - ketoconazoltabletter (bruges til at behandle Cushings syndrom – når kroppen producerer for meget kortisol)
  - visse former for medicin mod baterieinfektioner (f.eks. clarithromycin, erythromycin)
  - visse former for virushæmmende medicin mod HIV/AIDS (f.eks. ritonavir)
  - anden medicin til forebyggelse af blodpropper (f.eks. enoxaparin, clopidogrel eller vitamin-K-antagonister som f.eks. warfarin og acenocumarol, prasugrel og ticagrelor (se punktet ”Advarsler og forsigtighedsregler”))
  - betændelseshæmmende og smertestillende medicin (f.eks. naproxen eller acetylsalicylsyre)
  - dronedaron, et lægemiddel, der bruges til behandling af unormal hjerterytme
  - visse former for medicin til behandling af depression (selektive serotonin genoptagelseshæmmere (SSRI-præparater) eller serotonin-/noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI-præparater)).

  Hvis du tager et eller flere af disse lægemidler, skal du fortælle det til lægen, før du tager Rivaroxaban Accord, da Rivaroxaban Accords virkning kan blive forstærket. Lægen vil beslutte, om du skal behandles med dette lægemiddel, og om du skal holdes under nøje observation.
  Hvis din læge tror, at du har øget risiko for at få mavesår, kan han eller hun også ordinere forebyggende behandling.

- **Hvis du tager**
  - visse former for medicin til behandling af epilepsi (phenytoin, carbamazepin, phenobarbital)
  - perikon (*Hypericum perforatum*), et naturlægemiddel mod depression
  - rifampicin, et antibiotikum.

  Hvis du tager et eller flere af disse lægemidler, skal du fortælle det til lægen, før du tager Rivaroxaban Accord, da Rivaroxaban Accords virkning kan blive nedsat. Lægen vil beslutte, om du skal behandles med Rivaroxaban Accord, og om du skal overvåges nøje.

Graviditet og amning

Tag ikke Rivaroxaban Accord, hvis du er gravid eller ammer. Hvis der er mulighed for, at du kan blive gravid, skal du bruge effektiv prævention, mens du tager dette lægemiddel. Hvis du bliver gravid, mens du tager Rivaroxaban Accord, skal du fortælle det til lægen med det samme. Lægen vil så afgøre det videre behandlingsforløb.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Rivaroxaban Accord kan medføre svimmelhed (almindelig bivirkning) eller besvimelse (ikke almindelig bivirkning) (se punkt 4 "Bivirkninger"). Du må ikke føre motorkøretøj, cykle eller betjene værktøj og maskiner, hvis du oplever disse symptomer.

Rivaroxaban Accord indeholder lactose og natrium
Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

3. Sådan skal du tage Rivaroxaban Accord

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Dosis
Den anbefalede dosis er én 2,5 mg tablet to gange dagligt. Tag tabletterne på omtrent samme tidspunkt hver dag (for eksempel én tablet om morgenen og én om aftenen). Dette lægemiddel kan tages sammen med eller uden mad.

Hvis du har problemer med at sluge tabletten hel, skal du tale med din læge om andre måder at tage Rivaroxaban Accord på. Tabletten kan knuses og blandes med vand eller æblemos, umiddelbart før du tager den.
Hvis det er nødvendigt, kan du også få den knuste Rivaroxaban Accord-tablet via en mavesonde.

Du vil ikke få Rivaroxaban Accord alene.
Din læge vil også fortælle dig, at du skal tage acetylsalicylsyre. Hvis du får Rivaroxaban Accord efter et akut koronarsyndrom, kan din læge fortælle dig, at du også skal tage ticlopidin.
Hvis du får Rivaroxaban Accord efter et indgreb til at åbne en forsnævret eller lukket arterie i benet for at genoprette blodkredsløbet, kan lægen også ordinere clopidogrel, som du skal tage i tillæg til acetylsalicylsyre i en kort periode.

Din læge vil fortælle dig, hvor meget du skal tage af disse (normalt mellem 75 og 100 mg acetylsalicylsyre dagligt eller en daglig dosis på 75 til 100 mg acetylsalicylsyre plus en daglig dosis af enten 75 mg clopidogrel eller en daglig standarddosis af ticlopidin).

Hvornår skal du begynde at tage Rivaroxaban Accord?
Behandlingen med Rivaroxaban Accord efter et akut koronarsyndrom skal starte så hurtigt som muligt efter stabilisering af det akutte koronarsyndrom, tidligst 24 timer efter indlæggelse på hospitalet og på det tidspunkt, hvor parenteral (via injektion) antikoagulationsbehandling normalt ville blive stoppet.
Din læge vil fortælle dig, hvornår du skal begynde behandlingen med Rivaroxaban Accord, hvis du er blevet diagnosticeret med koronararteriesygdom eller perifer arteriesygdom.
Din læge vil fortælle dig, hvor lang tid du skal fortsætte behandlingen.

Hvis du har taget for meget Rivaroxaban Accord
Kontakt lægen øjeblikkeligt, hvis du har taget for mange Rivaroxaban Accord-tabletter. Hvis du tager for meget Rivaroxaban Accord, øges risikoen for blødning.

Hvis du har glemt at tage Rivaroxaban Accord
Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Hvis du glemmer en dosis, skal du tage den næste dosis til sædvanlig tid.

Hvis du holder op med at tage Rivaroxaban Accord
Tag Rivaroxaban Accord regelmæssigt og så længe, som din læge ordinerer det til dig.

Du må ikke holde op med at tage Rivaroxaban Accord uden først at have talt med din læge. Hvis du holder op med at tage dette lægemiddel, kan det øge risikoen for, at du får endnu et hjerteanfald eller slagtilfælde, eller for, at du dør af en sygdom med relation til dit hjerte eller dine blodkar.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Som det er tilfældet med lignende medicin, som kan nedsætte dannelsen af blodpropper, kan Rivaroxaban Accord medføre blødninger, der muligvis kan være livstruende. Voldsom blødning kan medføre et pludseligt blodtryksfald (shock). I nogle tilfælde er disse blødninger ikke umiddelbart synlige.

Fortæl det øjeblikkeligt til lægen, hvis du oplever en eller flere af følgende bivirkninger:

- **Tegn på blødning**
  - blødning i hjernen eller i kraniet (symptomerne kan omfatte hovedpine, svaghed i den ene side, opkast, krampeanfald, nedsat bevidsthedsniveau og nakkestivhed. En alvorlig medicinsk akuttilstand. Søg straks lægehjælp!)
  - langvarig eller kraftig blødning
  - usædvanlig svaghed, træthed, bleghed, svimmelhed, hovedpine, uforklarlig hævelse, åndenød, brystsmerter eller angina pectoris.

  Lægen kan beslutte at holde dig under nøje observation eller ændre behandlingen.

- **Tegn på alvorlige hudreaktioner**
  - kraftigt hududslæt, der breder sig, blisterdannelse eller læsioner af slimhinden, f.eks. i munden eller øjnene (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse).
  - en bivirkning, som giver udslæt, feber, betændelse i de indre organer, blodabormaliteter og systemisk sygdom (DRESS syndrom).

  Hyppigheden af disse bivirkninger er meget sjælden (op til 1 ud af 10.000 behandlede).

- **Bivirkninger, der kan være tegn på alvorlige allergiske reaktioner**
  - hævelse af ansigt, læber, mund, tunge eller hals, synkebesvær, nældefeber og åndedrætsbesvær, pludseligt blodtryksfald.

  Hyppighederne af alvorlige allergiske bivirkninger er meget sjældne (anafylaktiske reaktioner, herunder anafylaktisk shock, kan påvirke op til 1 ud af 10.000 behandlede) og ikke almindelige (angioødem og allergisk ødem, kan påvirke op til 1 ud af 100 behandlede).

Samlet liste over bivirkninger

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 behandlede)
- nedsat antal røde blodlegemer, hvilket kan medføre bleghed og svaghed eller åndenød
- blødning i maven eller tarmen, blødning i nyrer, urinveje og kønsorganer (herunder blod i urinen og kraftig menstruationsblødning), næseblødning, blødning fra gummerne
- blødning i øjet (herunder blødning fra bindehinden, det hvide i øjet)
- blodansamling i væv eller hulrum i kroppen (hæmatom, blå mærker)
- ophostning af blod
- blødning fra huden eller under huden
- blødning efter operation
- sivning af blod eller væske fra operationssår
- hævede arme og ben
- smerter i arme og ben
- nedsat nyrefunktion (kan ses i blodprøver)
- feber

- mavesmerter, fordøjelsesbesvær, kvalme og opkastning, forstoppelse, diaré
- lavt blodtryk (symptomerne kan være svimmelhed eller besvimelse, når man rejser sig)
- manglende kræfter og energi (svaghed, træthed), hovedpine, svimmelhed
- udslæt, kløe
- stigning i visse leverenzymer påvist ved blodprøver.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 100 behandlede)
- blødning i hjernen eller i kraniet (se ovenfor for tegn på blødning)
- blødning i led, så der opstår smerter og hævelse
- nedsat antal blodplader (trombocytopeni). Blodpladerne hjælper med at stoppe blødning
- allergiske reaktioner, herunder allergiske hudreaktioner
- nedsat leverfunktion (kan ses i blodprøver)
- stigning i bilirubin, visse bugspytkirtel- og leverenzymer eller antal blodplader påvist ved blodprøver
- besvimelse
- utilpashed
- hurtigere puls
- mundtørhed
- nældefeber.

Sjældne bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 behandlede)
- blødning i en muskel
- galdeophobning (kolestase), leverbetændelse, herunder skadelig virkning på leverceller (betændelse i leveren og leverskade)
- gulfarvning af huden og øjnene (gulsot)
- lokal hævelse
- blodansamling (hæmatom) i lysken på grund af komplikationer i forbindelse med en undersøgelse af hjertet, hvor et kateter bliver ført ind gennem en blodåre i benet (pseudoaneurisme).

Meget sjælden (forekommer hos op til 1 ud af 10.000 behandlede)
- akkumulering af eosinofile leukocytter, en type hvide granulocytiske blodceller, der forårsager betændelse i lungerne (eosinofil pneumoni)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
- nyresvigt efter en alvorlig blødning
- blødning i nyren, nogle gange med tilstedeværelse af blod i urinen, hvilket medfører, at nyrerne ikke kan fungere korrekt (antikoagulantia-relateret nefropati)
- øget tryk i muskler i ben eller arme efter en blødning, hvilket kan medføre smerter, hævelse, ændret følelse, følelsesløshed eller lammelse (kompartmentsyndrom efter en blødning).

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter "EXP" og på det enkelte blisterark eller plastbeholderen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringsbetingelser for dette lægemiddel.

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

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rivaroxaban Accord indeholder:
- Aktivt stof: rivaroxaban. Hver tablet indeholder 2,5 mg rivaroxaban.
- Øvrige indholdsstoffer:
  Tabletkerne: Lactosemonohydrat, natriumcroscarmellose (E468), natriumlaurylsulfat (E487), hypromellose (nominal viskositet 5,1 mPa.S) (E464), mikrokrystallinsk cellulose (E460), silica, kolloid vandfri (E551), magnesiumstearat (E572)
  Filmovertræk: Macrogol 4000 (E1521), hypromellose (nominal viskositet 5,1 mPa.S) (E464), titandioxid (E171), gul jernoxid (E172)

Udseende og pakningsstørrelser
Rivaroxaban Accord 2,5 mg filmovertrukne tabletter er lysegule, runde, bikonvekse filmovertrukne tabletter med en diameter på ca. 6,00 mm, præget med ”IL4” på den ene side og jævne på den anden side.

Rivaroxaban Accord filmovertrukne tabletter er pakket i klare PVC/aluminium-blisterpakninger og fås i:
- blisterpakninger med 28, 56, 98, 100, 168 eller 196 tabletter eller
- perforerede enkeltdosisblisterpakninger med 10 × 1 eller 100 × 1 tabletter

Rivaroxaban Accord filmovertrukne tabletter fås også i HDPE-beholdere indeholdende 30, 90 eller 500 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanien

Fremstiller

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Polen

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spanien

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,

Holland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu

Indlægsseddel: Information til brugeren

Rivaroxaban Accord 10 mg filmovertrukne tabletter
rivaroxaban

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rivaroxaban Accord
3. Sådan skal du tage Rivaroxaban Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Rivaroxaban Accord indeholder det aktive stof rivaroxaban og benyttes hos voksne til:
- forebyggelse af blodpropper i venerne efter hofteleds- eller knæledsalloplastik (hofte- eller knæoperation). Lægen har ordineret denne medicin til dig, fordi du har øget risiko for at få blodpropper efter en operation.
- behandling af blodpropper i venerne i benene (dyb venetrombose) og i blodkarrene i lungerne (lungeemboli) samt forebyggelse af nye blodpropper i blodkarrene i benene og/eller lungerne.

Rivaroxaban Accord tilhører en gruppe medicin, der kaldes antitrombotika. Det fungerer ved at blokere en blodstørkningsfaktor i blodet (faktor Xa) og nedsætter således blodets tendens til at klumpe sig sammen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rivaroxaban Accord

Tag ikke Rivaroxaban Accord
- hvis du er allergisk over for rivaroxaban eller et af de øvrige indholdsstoffer i Rivaroxaban Accord (angivet i punkt 6).
- hvis du bløder kraftigt
- hvis du har en sygdom eller en tilstand i et af kroppens organer, som øger risikoen for alvorlig blødning (f.eks. mavesår, hjerneskade eller -blødning, nylig operation i hjernen eller øjnene)
- hvis du tager medicin for at hindre blodpropper (f.eks. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), bortset fra når du skifter blodfortyndende behandling, eller hvis du får heparin gennem et vene- eller arteriekateter for at holde det åbent
- hvis du lider af en alvorlig leversygdom, som medfører øget risiko for blødning
- hvis du er gravid eller ammer.

Lad være med at tage Rivaroxaban Accord, og fortæl det til din læge, hvis noget af ovenstående gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Rivaroxaban Accord.

Vær ekstra forsigtig med at tage Rivaroxaban Accord
- hvis du har øget risiko for blødning, som f.eks. i følgende situationer:
  - moderat eller svær nyresygdom, da din nyrefunktion kan påvirke den mængde medicin, der virker i din krop
  - hvis du tager anden medicin for at hindre blodpropper (f.eks. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), når du skifter blodfortyndende behandling, eller hvis du får heparin gennem et vene- eller arteriekateter for at holde det åbent (se "Brug af anden medicin sammen med Rivaroxaban Accord")
  - blødningsforstyrrelser
  - meget højt blodtryk, som ikke er reguleret med medicin
  - sygdomme i mave eller tarm, der kan give blødninger, f.eks. betændelse i tarmene eller i maven eller irritation i spiserøret f.eks. på grund af sure opstød (sygdom, hvor mavesyren kommer op i spiserøret) eller tumorer, som befinder sig i maven eller tarmen eller i kønsorganerne eller urinvejene
  - et problem med blodkarrene bagerst i øjnene (retinopati)
  - en lungesygdom, hvor dine lunger er udvidede og fyldt med pus (bronkiektase), eller du tidligere har haft blødning fra lungerne
- hvis du har en kunstig hjerteklap
- hvis lægen har vurderet, at dit blodtryk er ustabilt, eller der er planlagt en anden behandling eller operation for at fjerne blodproppen i dine lunger.
- hvis du ved, at du har en sygdom, der hedder antifosfolipidsyndrom (en forstyrrelse i immunsystemet, der giver øget risiko for blodpropper), skal du sige det til lægen, som vil vurdere, om behandlingen skal ændres

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til lægen, før du tager Rivaroxaban Accord. Lægen vil beslutte, om du skal behandles med dette lægemiddel, og om du skal holdes under nøje observation.

Hvis du skal opereres
- er det yderst vigtigt, at du tager Rivaroxaban Accord før og efter operationen på præcist de tidspunkter, som lægen har angivet.
- hvis operationen omfatter et kateter eller en injektion i rygsøjlen (f.eks. til epidural- eller spinalbedøvelse eller smertelindring):
  - er det yderst vigtigt, at du tager Rivaroxaban Accord på præcist de tidspunkter, som lægen har angivet
  - skal du øjeblikkeligt fortælle det til lægen, hvis du oplever følelsesløshed eller svaghed i benene eller problemer med tarmene eller blæren efter bedøvelsen, da du skal have akut behandling.

Børn og unge
Rivaroxaban Accord anbefales **ikke til børn og unge under 18 år**. Der findes ikke tilstrækkelige oplysninger om anvendelse til børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Rivaroxaban Accord
Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

- **Hvis du tager**
  - visse former for medicin mod svampeinfektioner (f.eks. fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), medmindre de kun smøres på huden
  - ketoconazoltabletter (bruges til at behandle Cushings syndrom – når kroppen producerer for meget kortisol)

- visse former for medicin mod baterieinfektioner (f.eks. clarithromycin, erythromycin)
- visse former for virushæmmende medicin mod hiv/aids (f.eks. ritonavir)
- anden medicin til forebyggelse af blodpropper (f.eks. enoxaparin, clopidogrel eller vitamin K-antagonister som f.eks. warfarin og acenocoumarol)
- betændelseshæmmende og smertestillende medicin (f.eks. naproxen eller acetylsalicylsyre)
- dronedaron, et lægemiddel, der bruges til behandling af unormal hjerterytme
- visse former for medicin til behandling af depression (selektive serotonin genoptagelseshæmmere (SSRI-præparater) eller serotonin-/noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI-præparater).

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til lægen, før du tager Rivaroxaban Accord, da Rivaroxaban Accords virkning kan blive forstærket. Lægen vil beslutte, om du skal behandles med dette lægemiddel, og om du skal holdes under nøje observation.
Hvis din læge tror, at du har øget risiko for at få mavesår, kan han eller hun også ordinere forebyggende behandling.

- **Hvis du tager**
  - visse former for medicin til behandling af epilepsi (phenytoin, carbamazepin, phenobarbital)
  - perikon (*Hypericum perforatum*), et naturlægemiddel, som bruges mod depression
  - rifampicin, et antibiotikum.

  Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til lægen, før du tager Rivaroxaban Accord, da Rivaroxaban Accords virkning kan blive nedsat. Lægen vil beslutte, om du skal behandles med Rivaroxaban Accord, og om du skal overvåges nøje.

Graviditet og amning
Tag ikke Rivaroxaban Accord, hvis du er gravid eller ammer. Hvis der er mulighed for, at du kan blive gravid, skal du bruge effektiv prævention, mens du tager Rivaroxaban Accord. Hvis du bliver gravid, mens du tager dette lægemiddel, skal du fortælle det til lægen med det samme. Lægen vil så afgøre det videre behandlingsforløb.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Rivaroxaban Accord kan medføre svimmelhed (almindelig bivirkning) eller besvimelse (ikke almindelig bivirkning) (se punkt 4 ”Bivirkninger”). Du må ikke føre motorkøretøj, cykle eller betjene værktøj eller maskiner, hvis du oplever disse symptomer.

Rivaroxaban Accord indeholder lactose og natrium
Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

3. Sådan skal du tage Rivaroxaban Accord

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Dosis
- Til forebyggelse af blodpropper i venerne efter hofteleds- eller knæledsalloplastik:
  Den anbefalede dosis er én tablet Rivaroxaban Accord 10 mg én gang dagligt.

- Til behandling af blodpropper i venerne i benene og blodpropper i blodkarrene i lungerne samt forebyggelse af nye blodpropper:
  Efter mindst 6 måneders behandling mod blodpropper er den anbefalede dosis enten én 10 mg tablet én gang dagligt eller én 20 mg tablet én gang dagligt. Din læge har ordineret Rivaroxaban Accord 10 mg én gang dagligt til dig.

Tabletten skal helst synkes med vand.
Rivaroxaban Accord kan tages sammen med eller uden mad.

Hvis du har problemer med at sluge tabletten hel, skal du tale med din læge om andre måder at tage Rivaroxaban Accord på. Tabletten kan knuses og blandes med vand eller æblemos, umiddelbart før du tager den.
Hvis det er nødvendigt, kan du også få den knuste Rivaroxaban Accord-tablet via en mavesonde.

Dosistidspunkt
Tag tabletten hver dag, indtil lægen siger, at du skal holde op med at tage tabletterne.
Forsøg at tage tabletterne på samme tidspunkt hver dag, så det er nemmere at huske.
Din læge vil fortælle dig, hvor lang tid du skal fortsætte behandlingen.

Til forebyggelse af blodpropper i venerne efter hofteleds- eller knæledsalloplastik:
Tag den første tablet 6 - 10 timer efter operationen.
Hvis du har fået foretaget en større hofteoperation, skal du normalt tage tabletterne i 5 uger.
Hvis du har fået foretaget en større knæoperation, skal du normalt tage tabletterne i 2 uger.

Hvis du har taget for meget Rivaroxaban Accord
Kontakt lægen øjeblikkeligt, hvis du har taget for mange Rivaroxaban Accord-tabletter. Hvis du tager for meget Rivaroxaban Accord, øges risikoen for blødning.

Hvis du har glemt at tage Rivaroxaban Accord
Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Tag den næste tablet den efterfølgende dag, og fortsæt derefter med at tage én tablet om dagen som normalt.
Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Rivaroxaban Accord
Du må ikke holde op med at tage Rivaroxaban Accord uden først at have talt med din læge, da Rivaroxaban Accord forebygger udvikling af en alvorlig tilstand.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alla andra lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Som det er tilfældet med lignende medicin, som kan nedsætte dannelsen af blodpropper, kan Rivaroxaban Accord medføre blødninger, som muligvis kan være livstruende. Voldsom blødning kan medføre et pludseligt blodtryksfald (shock). I nogle tilfælde er disse blødninger ikke umiddelbart synlige.

Fortæl det øjeblikkeligt til lægen, hvis du oplever en eller flere af følgende bivirkninger:

- **Tegn på blødning**
  - blødning i hjernen eller i kraniet (symptomerne kan omfatte hovedpine, svaghed i den en side, opkast, krampeanfald, nedsat bevidsthedsniveau og nakkestivhed. En alvorlig medicinsk akuttilstand. Søg straks lægehjælp!)
  - langvarig eller kraftig blødning
  - usædvanlig svaghed, træthed, bleghed, svimmelhed, hovedpine, uforklarlig hævelse, åndenød, brystsmerter eller angina pectoris.

  Lægen kan beslutte at holde dig under nøje observation eller ændre behandlingen.

- **Tegn på alvorlige hudreaktioner**
  - kraftigt hududslæt, der breder sig, blisterdannelse eller læsioner af slimhinden, f.eks. i munden eller øjnene (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse).
  - en bivirkning, som giver udslæt, feber, betændelse i de indre organer, blodabnormaliteter og systemisk sygdom (DRESS syndrom).

  Hyppigheden af disse bivirkninger er meget sjælden (op til 1 ud af 10.000 behandlede).

- **Tegn på alvorlige allergiske reaktioner**
  - hævelse af ansigt, læber, mund, tunge eller hals, synkebesvær, nældefeber og åndedrætsbesvær, pludseligt blodtryksfald.

  Hyppighederne af alvorlige allergiske bivirkninger er meget sjældne (anafylaktiske reaktioner, herunder anafylaktisk shock, kan påvirke op til 1 ud af 10.000 behandlede) og ikke almindelige (angioødem og allergisk ødem, kan påvirke op til 1 ud af 100 behandlede).

Samlet liste over bivirkninger

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 behandlede)

- nedsat antal røde blodlegemer, hvilket kan medføre bleghed og svaghed eller åndenød
- blødning i maven eller tarmen, blødning i nyrer, urinveje og kønsorganer (herunder blod i urinen og kraftig menstruationsblødning), næseblødning, blødning fra gummerne
- blødning i øjet (herunder blødning fra bindehinden, det hvide i øjet)
- blodansamling i væv eller hulrum i kroppen (hæmatom, blå mærker)
- ophostning af blod
- blødning i huden eller under huden
- blødning efter operation
- sivning af blod eller væske fra operationssår
- hævede arme og ben
- smerter i arme og ben
- nedsat nyrefunktion (kan ses i blodprøver)
- feber
- mavesmerter, fordøjelsesbesvær, kvalme og opkastning, forstoppelse, diaré
- lavt blodtryk (symptomerne kan være svimmelhed eller besvimelse, når man rejser sig)
- manglende kræfter og energi (svaghed, træthed), hovedpine, svimmelhed
- udslæt, kløe
- stigning i visse leverenzymer påvist ved blodprøver.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 100 behandlede)

- blødning i hjernen eller i kraniet (se ovenfor for tegn på blødning)
- blødning i led, så der opstår smerter og hævelse
- nedsat antal blodplader (trombocytopeni). Blodpladerne hjælper med at stoppe blødning
- allergiske reaktioner, herunder allergiske hudreaktioner
- nedsat leverfunktion (kan ses i blodprøver)
- stigning i bilirubin, visse bugspytkirtel- og leverenzymer eller antal blodplader påvist ved blodprøver
- besvimelse
- utilpashed
- forhøjet puls
- mundtørhed

- nældefeber.

Sjældne bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 behandlede)
- blødning i en muskel
- galdeophobning (kolestase), leverbetændelse, herunder skadelig virkning på leverceller (betændelse i leveren og leverskade)
- gulfarvning af huden og øjnene (gulsot)
- lokal hævelse
- blodansamling (hæmatom) på grund af komplikationer i forbindelse med indlæggelse af kateter i hjertet for at behandle forsnævrede kranspulsårer (pseudoaneurisme).

Meget sjælden (forekommer hos op til 1 ud af 10.000 behandlede)
- akkumulering af eosinofile leukocytter, en type hvide granulocytiske blodceller, der forårsager betændelse i lungerne (eosinofil pneumoni)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
- nyresvigt efter en alvorlig blødning
- blødning i nyren, nogle gange med tilstedeværelse af blod i urinen, hvilket medfører, at nyrerne ikke kan fungere korrekt (antikoagulantia-relateret nefropati)
- øget tryk i muskler i ben eller arme efter en blødning, hvilket kan medføre smerter, hævelse, ændret følelse, følelsesløshed eller lammelse (kompartmentsyndrom efter en blødning).

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter "EXP" og på det enkelte blisterark eller plastbeholderen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringsbetingelser for dette lægemiddel.

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

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rivaroxaban Accord indeholder:

- Aktivt stof: rivaroxaban. Hver tablet indeholder 10 mg rivaroxaban.
- Øvrige indholdsstoffer:
  Tabletkerne: Lactosemonohydrat, natriumcroscarmellose (E468), natriumlaurylsulfat (E487), hypromellose (nominal viskositet 5,1 mPa.S) (E464), mikrokrystallinsk cellulose (E460), silica, kolloid vandfri (E551), magnesiumstearat (E572)
  Filmovertræk: Macrogol 4000 (E1521), hypromellose (nominal viskositet 5,1 mPa.S) (E464), titandioxid (E171), rød jernoxid (E172)

Udseende og pakningsstørrelser
Rivaroxaban Accord 10 mg filmovertrukne tabletter er røde, runde, bikonvekse filmovertrukne tabletter med en diameter på ca. 6,00 mm, præget med ”IL1” på den ene side og jævne på den anden side.

Rivaroxaban Accord filmovertrukne tabletter er pakket i klare PVC/aluminium-blisterpakninger og fås i:

- blisterpakninger med 5, 10, 14, 28, 30, 98 eller 100 tabletter eller
- perforerede enkeltdosisblisterpakninger med 10 × 1 eller 100 × 1tabletter

Rivaroxaban Accord filmovertrukne tabletter fås også i HDPE-beholdere indeholdende 30, 90 eller 500 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanien

Fremstiller

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Polen

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spanien

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Holland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu

Indlægsseddel: Information til brugeren

Rivaroxaban Accord 15 mg filmovertrukne tabletter
Rivaroxaban Accord 20 mg filmovertrukne tabletter
rivaroxaban

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen
1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rivaroxaban Accord
3. Sådan skal du tage Rivaroxaban Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Rivaroxaban Accord indeholder det aktive stof rivaroxaban og benyttes hos voksne til:
- forebyggelse af blodpropper i hjernen (apopleksi) og andre af kroppens blodkar, hvis du har en form for uregelmæssig hjerterytme, der kaldes for ikke-valvulær atrieflimren
- behandling af blodpropper i venerne i benene (dyb venetrombose) og i blodkarrene i lungerne (lungeemboli) samt forebyggelse af nye blodpropper i blodkarrene i benene og/eller lungerne.

Rivaroxaban Accord anvendes til børn og unge under 18 år, med en legemsvægt på 30 kg eller derover til at:
- behandle blodpropper og forebygge tilbagevendende blodpropper i venerne eller i blodkarrene i lungerne, efter en indledende behandling på mindst 5 dage med injicerbare lægemidler, der anvendes til at behandle blodpropper.

Rivaroxaban Accord tilhører en gruppe medicin, der kaldes antitrombotika. Det fungerer ved at blokere en blodstørkningsfaktor i blodet (faktor Xa) og nedsætter således blodets tendens til at klumpe sig sammen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rivaroxaban Accord

Tag ikke Rivaroxaban Accord
- hvis du er allergisk over for rivaroxaban eller et af de øvrige indholdsstoffer i Rivaroxaban Accord (angivet i punkt 6).
- hvis du bløder kraftigt
- hvis du har en sygdom eller tilstand i et af kroppens organer, som øger risikoen for alvorlig blødning (f.eks. mavesår, hjerneskade eller -blødning, nylig operation i hjernen eller øjnene)
- hvis du tager medicin for at hindre blodpropper (f.eks. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), bortset fra når du skifter blodfortyndende behandling, eller hvis du får heparin gennem et vene- eller arteriekateter for at holde det åbent
- hvis du har en leversygdom, der medfører øget risiko for blødning
- hvis du er gravid eller ammer.

Lad være med at tage Rivaroxaban Accord, og fortæl det til din læge, hvis noget af ovenstående gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Rivaroxaban Accord.

Vær ekstra forsigtig med at tage Rivaroxaban Accord
- hvis du har øget risiko for blødning, som f.eks. i følgende situationer:
  - svær nyresygdom hos voksne, og moderat eller svær nyresygdom hos børn og unge, da din nyrefunktion kan påvirke den mængde medicin, der virker i din krop
  - hvis du tager anden medicin for at forebygge blodpropper (f.eks. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), når du skifter blodfortyndende behandling, eller hvis du får heparin gennem et vene- eller arteriekateter for at holde det åbent (se "Brug af anden medicin sammen med Rivaroxaban Accord")
  - blødningsforstyrrelser
  - meget højt blodtryk, som ikke er reguleret med medicin
  - sygdomme i mave eller tarm, der kan give blødninger, f.eks. betændelse i tarmene eller i maven eller irritation i spiserøret f.eks. på grund af sure opstød (sygdom, hvor mavesyren kommer op i spiserøret) eller tumorer, som befinder sig i maven eller tarmen eller i kønsorganerne eller urinvejene
  - et problem med blodkarrene bagerst i øjnene (retinopati)
  - en lungesygdom, hvor dine bronkier er udvidede og fyldt med pus (bronkiektase), eller du tidligere har haft blødning fra lungerne
- hvis du har en kunstig hjerteklap
- hvis lægen har vurderet, at dit blodtryk er ustabilt, eller der er planlagt en anden behandling eller operation for at fjerne blodproppen i dine lunger.
- hvis du ved, at du har en sygdom, der hedder antifosfolipidsyndrom (en forstyrrelse i immunsystemet, der giver øget risiko for blodpropper), skal du sige det til lægen, som vil vurdere, om behandlingen skal ændres

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til lægen, før du tager Rivaroxaban Accord. Lægen vil beslutte, om du skal behandles med dette lægemiddel, og om du skal holdes under nøje observation.

Hvis du skal opereres
- er det yderst vigtigt, at du tager Rivaroxaban Accord før og efter operationen på præcist de tidspunkter, som lægen har angivet.
- hvis du i forbindelse med din operation får indsat et kateter eller får en injektion i rygmarven (f.eks. epidural eller spinal bedøvelse eller smertelindring):
  - er det meget vigtigt, at du tager Rivaroxaban Accord før og efter injektionen eller fjernelsen af katetret på præcist det tidspunkt, som lægen har fortalt dig
  - skal du straks fortælle det til lægen, hvis du bliver følelsesløs eller svag i dine ben, eller hvis du får afførings- eller vandladningsproblemer, når bedøvelsen er afsluttet; du skal straks behandles for dette.

Børn og unge
Rivaroxaban Accord anbefales **ikke til børn med en legemsvægt under 30 kg**. Der findes ikke tilstrækkelige oplysninger om anvendelse af Rivaroxaban Accord til børn og unge i indikationerne for voksne.

Brug af anden medicin sammen med Rivaroxaban Accord
Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

- **Hvis du tager**
  - visse former for medicin mod svampeinfektioner (f.eks. fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), medmindre de kun smøres på huden
  - ketoconazoltabletter (bruges til at behandle Cushings syndrom – når kroppen producerer for meget kortisol)
  - visse former for medicin mod baterieinfektioner (f.eks. clarithromycin, erythromycin)
  - visse former for virushæmmende medicin mod HIV/AIDS (f.eks. ritonavir)
  - anden medicin til forebyggelse af blodpropper (f.eks. enoxaparin, clopidogrel eller vitamin-K-antagonister som f.eks. warfarin og acenocumarol)
  - betændelseshæmmende og smertestillende medicin (f.eks. naproxen eller acetylsalicylsyre)
  - dronedaron, et lægemiddel, der bruges til behandling af unormal hjerterytme
  - visse former for medicin til behandling af depression (selektive serotonin genoptagelseshæmmere (SSRI-præparater) eller serotonin-/noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI-præparater).

  Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til lægen, før du tager Rivaroxaban Accord, da Rivaroxaban Accords virkning kan blive forstærket. Lægen vil beslutte, om du skal behandles med dette lægemiddel, og om du skal holdes under nøje observation.
  Hvis din læge tror, at du har øget risiko for at få mavesår, kan han eller hun også ordinere forebyggende behandling.

- **Hvis du tager**
  - visse former for medicin til behandling af epilepsi (phenytoin, carbamazepin, phenobarbital)
  - perikon (*Hypericum perforatum*), et naturlægemiddel mod depression
  - rifampicin, et antibiotikum.

  Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til lægen, før du tager Rivaroxaban Accord, da Rivaroxaban Accords virkning kan blive nedsat. Lægen vil beslutte, om du skal behandles med Rivaroxaban Accord, og om du skal overvåges nøje.

Graviditet og amning
Tag ikke Rivaroxaban Accord, hvis du er gravid eller ammer. Hvis der er mulighed for, at du kan blive gravid, skal du bruge effektiv prævention, mens du tager Rivaroxaban Accord. Hvis du bliver gravid, mens du tager dette lægemiddel, skal du fortælle det til lægen med det samme. Lægen vil så afgøre det videre behandlingsforløb.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Rivaroxaban Accord kan medføre svimmelhed (almindelig bivirkning) eller besvimelse (ikke almindelig bivirkning) (se punkt 4 "Bivirkninger"). Du må ikke føre motorkøretøj, cykle eller betjene værktøj eller maskiner, hvis du oplever disse symptomer.

Rivaroxaban Accord indeholder lactose og natrium
Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

3. Sådan skal du tage Rivaroxaban Accord

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Du skal tage Rivaroxaban Accord sammen med et måltid.
Tabletterne skal helst synkes med vand.

Hvis du har problemer med at sluge tabletten hel, skal du tale med din læge om andre måder at tage Rivaroxaban Accord på. Tabletten kan knuses og blandes med vand eller æblemos, umiddelbart før du tager den.
Når du har indtaget denne blanding, skal du umiddelbart derefter spise et måltid mad. Hvis det er nødvendigt, kan din læge give dig den knuste Rivaroxaban Accord-tablet via en mavesonde.

Dosis

- **Voksne**

- Til forebyggelse af blodpropper i hjernen (*apopleksi*) og andre af kroppens blodkar:
  Den anbefalede dosis er én tablet Rivaroxaban Accord (20 mg) én gang dagligt.
  Såfremt du har nyreproblemer, kan dosis nedsættes til én 15 mg-tablet Rivaroxaban Accord én gang dagligt.

  Hvis du skal have foretaget en behandling af forsnævrede kranspulsårer i dit hjerte (kaldet en perkutan koronar intervention – PCI med indsættelse af en stent), er der begrænset bevis for at nedsætte dosis til en tablet Rivaroxaban Accord 15 mg én gang dagligt (eller en tablet Rivaroxaban Accord 10 mg én gang dagligt i tilfælde af, at din nyre ikke fungerer ordentligt) i tillæg til et trombocythæmmende lægemiddel såsom clopidogrel.

- Til behandling af blodpropper i venerne i benene og blodpropper i blodkarrene i lungerne samt forebyggelse af nye blodpropper:
  Den anbefalede dosis i de første 3 uger er én 15 mg-tablet Rivaroxaban Accord to gange dagligt.
  Den anbefalede dosis efter 3 uger er én 20 mg-tablet Rivaroxaban Accord én gang dagligt.
  Efter mindst 6 måneders behandling mod blodpropper kan din læge beslutte at fortsætte behandlingen med enten én 10 mg-tablet én gang dagligt eller én 20 mg-tablet én gang dagligt.
  Hvis du har nyreproblemer, og tager én 20 mg-tablet Rivaroxaban Accord én gang dagligt, kan din læge beslutte at nedsætte dosis efter tre uger til én 15 mg-tablet Rivaroxaban Accord én gang dagligt, hvis risikoen for blødning er større end risikoen for at få en ny blodprop.

- **Børn og unge**

Dosis af Rivaroxaban Accord afhænger af din legemsvægt, og lægen vil beregne den.

- Den anbefalede dosis til børn og unge med en **legemsvægt fra 30 kg til under 50 kg** er en tablet **Rivaroxaban Accord 15 mg** én gang dagligt.
- Den anbefalede dosis til børn og unge med en **legemsvægt på 50 kg** eller derover er en tablet **Rivaroxaban Accord 20 mg** én gang dagligt.

Tag hver Rivaroxaban Accord-dosis med væske under et måltid (f.eks vand eller juice). Tag tabletterne hver dag på ca. det samme tidspunkt. Overvej at sætte en alarm for at huske det. Forældre og omsorgspersoner bedes venligst observere barnet for at sikre at den fulde dosis bliver indtaget.

Da Rivaroxaban Accord-dosis er baseret på legemsvægten, er det vigtigt, at du overholder de planlagte lægebesøg, da det kan være nødvendigt at justere dosis, hvis vægten ændrer sig.
Du må aldrig selv justere din Rivaroxaban Accord-dosis. Lægen vil justere dosis, hvis det er nødvendigt.

Du må ikke dele tabletten for at forsøge på kun at få en del af tabletdosen. Hvis det er nødvendigt med en lavere dosis, skal du bruge andre markedsførte lægemidler, der indeholder rivaroxaban i form af granulat til oral suspension. Til børn og unge, som ikke er i stand til at sluge tabletterne hele, bør der anvendes rivaroxaban granulat til oral suspension.

Hvis den orale suspension ikke er tilgængelig, kan Rivaroxaban Accord-tabletten knuses og blandes med vand eller æblemos umiddelbart før indtagelse. Efter denne blanding skal du indtage noget mad. Hvis det er nødvendigt, kan lægen også give den knuste Rivaroxaban Accord-tablet via en mavesonde.

Hvis du spytter dosen ud eller kaster op

- mindre end 30 minutter efter, at du har taget Rivaroxaban Accord, skal du tage en ny dosis.
- mere end 30 minutter efter, at du har taget Rivaroxaban Accord, **må du ikke** tage en ny dosis. I så fald skal du tage den næste Rivaroxaban Accord-dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Kontakt lægen, hvis du gentagne gange spytter dosen ud eller kaster op, efter du har taget Rivaroxaban Accord.

Dosistidspunkt

Tag tabletterne hver dag, indtil lægen siger, at du skal holde op med at tage tabletterne.
Forsøg at tage tabletterne på samme tidspunkt hver dag, så det er nemmere at huske.
Lægen beslutter, hvor længe du skal fortsætte behandlingen.

For at forebygge blodpropper i hjernen (slagtilfælde) og andre blodkar i din krop:
Hvis din hjerterytme skal bringes tilbage til den normale rytme ved en procedure, der hedder kardiovertering, skal du tage Rivaroxaban Accord på de tidspunkter, som lægen fortæller dig.

Hvis du har taget for meget Rivaroxaban Accord

Kontakt lægen øjeblikkeligt, hvis du har taget for mange Rivaroxaban Accord-tabletter. Hvis du tager for meget Rivaroxaban Accord, øges risikoen for blødning.

Hvis du har glemt at tage Rivaroxaban Accord

Voksne, børn og unge:

- Såfremt du tager én 20 mg-tablet eller én 15 mg-tablet én gang dagligt og er kommet til at glemme en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Du må ikke tage mere end én tablet på samme dag som erstatning for en glemt dosis. Tag den næste tablet den efterfølgende dag, og fortsæt derefter med at tage én tablet om dagen som normalt.

Voksne:

- Såfremt du tager én 15 mg-tablet to gange dagligt og er kommet til at glemme en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Du må ikke tage mere end to 15 mg-tabletter på samme dag. Såfremt du glemmer en dosis, kan du tage to 15 mg-tabletter på én gang, således at du kommer op på i alt to tabletter (30 mg) samme dag. Næste dag skal du fortsætte med at tage én 15 mg-tablet to gange dagligt.

Hvis du holder op med at tage Rivaroxaban Accord

Du må ikke holde op med at tage Rivaroxaban Accord uden først at have talt med din læge, da Rivaroxaban Accord behandler og forebygger alvorlige tilstande.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Som det er tilfældet med lignende medicin, som kan nedsætte dannelsen af blodpropper, kan Rivaroxaban Accord medføre blødninger, der muligvis kan være livstruende. Voldsom blødning kan

medføre et pludseligt blodtryksfald (shock). I nogle tilfælde er disse blødninger ikke umiddelbart synlige.

Fortæl det øjeblikkeligt til lægen, hvis du eller dit barn oplever en eller flere af følgende bivirkninger:

- **Tegn på blødning**
  - blødning i hjernen eller i kraniet (symptomerne kan omfatte hovedpine, svaghed i den en side, opkast, krampeanfald, nedsat bevidsthedsniveau og nakkestivhed. En alvorlig medicinsk akuttilstand. Søg straks lægehjælp!)
  - langvarig eller kraftig blødning
  - usædvanlig svaghed, træthed, bleghed, svimmelhed, hovedpine, uforklarlig hævelse, åndenød, brystsmerter eller angina pectoris.

  Lægen kan beslutte at holde dig under nøje observation eller ændre behandlingen.

- **Tegn på alvorlige hudreaktioner**
  - kraftigt hududslæt, der breder sig, blisterdannelse eller læsioner af slimhinden, f.eks. i munden eller øjnene (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse).
  - en bivirkning, som giver udslæt, feber, betændelse i de indre organer, blodabnormaliteter og systemisk sygdom (DRESS syndrom).

  Hyppigheden af disse bivirkninger er meget sjælden (op til 1 ud af 10.000 behandlede).

- **Tegn på alvorlige allergiske reaktioner**
  - hævelse af ansigt, læber, mund, tunge eller hals, synkebesvær, nældefeber og åndedrætsbesvær, pludseligt blodtryksfald.

  Hyppighederne af alvorlige allergiske bivirkninger er meget sjældne (anafylaktiske reaktioner, herunder anafylaktisk shock, kan påvirke op til 1 ud af 10.000 behandlede) og ikke almindelige (angioødem og allergisk ødem, kan påvirke op til 1 ud af 100 behandlede).

Samlet liste over bivirkninger fundet hos voksne, børn og unge

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 behandlede)
- nedsat antal røde blodlegemer, hvilket kan medføre bleghed og svaghed eller åndenød
- blødning i maven eller tarmen, blødning i nyrer, urinveje og kønsorganer (herunder blod i urinen og kraftig menstruationsblødning), næseblødning, blødning fra gummerne
- blødning i øjet (herunder blødning fra bindehinden, det hvide i øjet)
- blodansamling i væv eller hulrum i kroppen (hæmatom, blå mærker)
- ophostning af blod
- blødning fra huden eller under huden
- blødning efter operation
- sivning af blod eller væske fra operationssår
- hævede arme og ben
- smerter i arme og ben
- nedsat nyrefunktion (kan ses i blodprøver)
- feber
- mavesmerter, fordøjelsesbesvær, kvalme og opkastning, forstoppelse, diaré
- lavt blodtryk (symptomerne kan være svimmelhed eller besvimelse, når man rejser sig)
- manglende kræfter og energi (svaghed, træthed), hovedpine, svimmelhed
- udslæt, kløe
- stigning i visse leverenzymer påvist ved blodprøver.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 100 behandlede)
- blødning i hjernen eller i kraniet (se ovenfor for tegn på blødning)
- blødning i led, så der opstår smerter og hævelse
- nedsat antal blodplader (trombocytopeni). Blodpladerne hjælper med at stoppe blødning
- allergiske reaktioner, herunder allergiske hudreaktioner
- nedsat leverfunktion (kan ses i blodprøver)

- stigning i bilirubin, visse bugspytkirtel- og leverenzymer eller antal blodplader påvist ved blodprøver
- besvimelse
- utilpashed
- hurtigere puls
- mundtørhed
- nældefeber.

Sjældne bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 behandlede)
- blødning i en muskel
- galdeophobning (kolestase), leverbetændelse, herunder skadelig virkning på leverceller (betændelse i leveren og leverskade)
- gulfarvning af huden og øjnene (gulsot)
- lokal hævelse
- blodansamling (hæmatom) i lysken på grund af komplikationer i forbindelse med en undersøgelse af hjertet, hvor et kateter bliver ført ind gennem en blodåre i benet (pseudoaneurisme).

Meget sjælden (forekommer hos op til 1 ud af 10.000 behandlede)
- akkumulering af eosinofile leukocytter, en type hvide granulocytiske blodceller, der forårsager betændelse i lungerne (eosinofil pneumoni)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
- nyresvigt efter en alvorlig blødning
- blødning i nyren, nogle gange med tilstedeværelse af blod i urinen, hvilket medfører, at nyrerne ikke kan fungere korrekt (antikoagulantia-relateret nefropati)
- øget tryk i muskler i ben eller arme efter en blødning, hvilket kan medføre smerter, hævelse, ændret følelse, følelsesløshed eller lammelse (*kompartmentsyndrom efter en blødning*).

Bivirkninger hos børn og unge
Generelt var de bivirkninger, der blev observeret hos børn og unge i behandling med Rivaroxaban Accord, af samme type som dem, der blev observeret hos voksne, og de var primært af en let til moderat sværhedsgrad.

Bivirkninger, der blev observeret hyppigere hos børn og unge:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede)
- hovedpine
- feber
- næseblod
- opkastning.

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede)
- øget puls
- blodprøver, der kan vise forhøjet bilirubin (galdepigment)
- trombocytopeni (lavt antal blodplader, som er celler, der hjælper blodet med at størkne)
- kraftig menstruation.

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede)
- blodprøver, der kan vise en forhøjelse af en delkategori af bilirubin (direkte bilirubin, galdepigment).

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks

V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter "EXP" og på det enkelte blisterark eller plastbeholderen efter "EXP".
Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringsbetingelser for dette lægemiddel.

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

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rivaroxaban Accord indeholder:
- Aktivt stof: rivaroxaban. Hver tablet indeholder 15 mg eller 20 mg rivaroxaban.
- Øvrige indholdsstoffer:
  Tabletkerne: Lactosemonohydrat, natriumcroscarmellose (E468), natriumlaurylsulfat (E487), hypromellose (nominal viskositet 5,1 mPa.S) (E464), mikrokrystallinsk cellulose (E460), silica, kolloid vandfri (E551), magnesiumstearat (E572)
  Filmovertræk: Macrogol 4000 (E1521), hypromellose (nominal viskositet 5,1 mPa.S) (E464), titandioxid (E171), rød jernoxid (E172)

Udseende og pakningsstørrelser
Rivaroxaban Accord 15 mg: røde, runde, bikonvekse filmovertrukne tabletter med en diameter på ca. 5,00 mm, præget med ”IL” på den ene side og ”2” på den anden side.

Rivaroxaban Accord 15 mg filmovertrukne tabletter er pakket i klare PVC/aluminium-blisterpakninger og fås i:
- blisterpakninger med 10, 14, 28, 30, 42, 48, 56, 90, 98 eller 100 tabletter eller
- perforerede enkeltdosisblisterpakninger med 10 × 1 eller 100 × 1 tabletter

Rivaroxaban Accord 15 mg filmovertrukne tabletter fås også i HDPE-beholdere indeholdende 30, 90 eller 500 tabletter.

Rivaroxaban Accord 20 mg: mørkerøde, runde, bikonvekse filmovertrukne tabletter med en diameter på ca. 6,00 mm, præget med ”IL3” på den ene side og jævne på den anden side.

Rivaroxaban Accord 20 mg filmovertrukne tabletter er pakket i klare PVC/aluminium-blisterpakninger og fås i:
- blisterpakninger med 10, 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 eller 100 tabletter eller
- perforerede enkeltdosisblisterpakninger med 10 × 1 eller 100 × 1 tabletter

Rivaroxaban Accord 20 mg filmovertrukne tabletter fås også i HDPE-beholdere indeholdende 30, 90 eller 500 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanien

Fremstiller

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Polen

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spanien

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Holland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu

Indlægsseddel: Information til brugeren

Rivaroxaban Accord 15 mg filmovertrukne tabletter
Rivaroxaban Accord 20 mg filmovertrukne tabletter

Startpakning
Ikke til brug hos børn.
rivaroxaban

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.
- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen
1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rivaroxaban Accord
3. Sådan skal du tage Rivaroxaban Accord
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Rivaroxaban Accord indeholder det aktive stof rivaroxaban og benyttes hos voksne til:
- behandling af blodpropper i venerne i benene (dyb venetrombose) og i blodkarrene i lungerne (lungeemboli) samt forebyggelse af nye blodpropper i blodkarrene i benene og/eller lungerne.

Rivaroxaban Accord tilhører en gruppe medicin, der kaldes antitrombotika. Det fungerer ved at blokere en blodstørkningsfaktor i blodet (faktor Xa) og nedsætter således blodets tendens til at klumpe sig sammen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Rivaroxaban Accord

Tag ikke Rivaroxaban Accord
- hvis du er allergisk over for rivaroxaban eller et af de øvrige indholdsstoffer i Rivaroxaban Accord (angivet i punkt 6).
- hvis du bløder kraftigt
- hvis du har en sygdom eller tilstand i et af kroppens organer, som øger risikoen for alvorlig blødning (f.eks. mavesår, hjerneskade eller -blødning, nylig operation i hjernen eller øjnene)
- hvis du tager medicin for at hindre blodpropper (f.eks. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), bortset fra når du skifter blodfortyndende behandling, eller hvis du får heparin gennem et vene- eller arteriekateter for at holde det åbent
- hvis du har en leversygdom, der medfører øget risiko for blødning
- hvis du er gravid eller ammer.

Lad være med at tage Rivaroxaban Accord, og fortæl det til din læge, hvis noget af ovenstående gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler
Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Rivaroxaban Accord.

Vær ekstra forsigtig med at tage Rivaroxaban Accord

- hvis du har øget risiko for blødning, som f.eks. i følgende situationer:
  - svær nyresygdom, da din nyrefunktion kan påvirke den mængde medicin, der virker i din krop
  - hvis du tager anden medicin for at forebygge blodpropper (f.eks. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), når du skifter blodfortyndende behandling, eller hvis du får heparin gennem et vene- eller arteriekateter for at holde det åbent (se "Brug af anden medicin sammen med Rivaroxaban Accord")
  - blødningsforstyrrelser
  - meget højt blodtryk, som ikke er reguleret med medicin
  - sygdomme i mave eller tarm, der kan give blødninger, f.eks. betændelse i tarmene eller i maven eller irritation i spiserøret f.eks. på grund af sure opstød (sygdom, hvor mavesyren kommer op i spiserøret) eller tumorer, som befinder sig i maven eller tarmen eller i kønsorganerne eller urinvejene
  - et problem med blodkarrene bagerst i øjnene (retinopati)
  - en lungesygdom, hvor dine bronkier er udvidede og fyldt med pus (bronkiektase), eller du tidligere har haft blødning fra lungerne
- hvis du har en kunstig hjerteklap
- hvis lægen har vurderet, at dit blodtryk er ustabilt, eller der er planlagt en anden behandling eller operation for at fjerne blodproppen i dine lunger.
- hvis du ved, at du har en sygdom, der hedder antifosfolipidsyndrom (en forstyrrelse i immunsystemet, der giver øget risiko for blodpropper), skal du sige det til lægen, som vil vurdere, om behandlingen skal ændres

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til lægen, før du tager Rivaroxaban Accord. Lægen vil beslutte, om du skal behandles med dette lægemiddel, og om du skal holdes under nøje observation.

Hvis du skal opereres

- er det yderst vigtigt, at du tager Rivaroxaban Accord før og efter operationen på præcist de tidspunkter, som lægen har angivet.
- hvis du i forbindelse med din operation får indsat et kateter eller får en injektion i rygmarven (f.eks. epidural eller spinal bedøvelse eller smertelindring):
  - er det meget vigtigt, at du tager Rivaroxaban Accord før og efter injektionen eller fjernelsen af katetret på præcist det tidspunkt, som lægen har fortalt dig
  - skal du straks fortælle det til lægen, hvis du bliver følelsesløs eller svag i dine ben, eller hvis du får afførings- eller vandladningsproblemer, når bedøvelsen er afsluttet; du skal straks behandles for dette.

Børn og unge

Rivaroxaban Accord anbefales **ikke til børn og unge under 18 år, da det er** specifikt beregnet til startbehandling af voksne patienter, og ikke egnet til børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Rivaroxaban Accord

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

- **Hvis du tager**
  - visse former for medicin mod svampeinfektioner (f.eks. fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), medmindre de kun smøres på huden
  - ketoconazoltabletter (bruges til at behandle Cushings syndrom – når kroppen producerer for meget kortisol)
  - visse former for medicin mod baterieinfektioner (f.eks. clarithromycin, erythromycin)
  - visse former for virushæmmende medicin mod HIV/AIDS (f.eks. ritonavir)
  - anden medicin til forebyggelse af blodpropper (f.eks. enoxaparin, clopidogrel eller vitamin-K-antagonister som f.eks. warfarin og acenocumarol)
  - betændelseshæmmende og smertestillende medicin (f.eks. naproxen eller acetylsalicylsyre)

- dronedaron, et lægemiddel, der bruges til behandling af unormal hjerterytme.
- visse former for medicin til behandling af depression (selektive serotonin genoptagelseshæmmere (SSRI-præparater) eller serotonin-/noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI-præparater).

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til lægen, før du tager Rivaroxaban Accord, da Rivaroxaban Accords virkning kan blive forstærket. Lægen vil beslutte, om du skal behandles med dette lægemiddel, og om du skal holdes under nøje observation.
Hvis din læge tror, at du har øget risiko for at få mavesår, kan han eller hun også ordinere forebyggende behandling.

- **Hvis du tager**
  - visse former for medicin til behandling af epilepsi (phenytoin, carbamazepin, phenobarbital)
  - perikon (*Hypericum perforatum*), et naturlægemiddel mod depression
  - rifampicin, et antibiotikum.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til lægen, før du tager Rivaroxaban Accord, da Rivaroxaban Accords virkning kan blive nedsat. Lægen vil beslutte, om du skal behandles med Rivaroxaban Accord, og om du skal overvåges nøje.

Graviditet og amning
Tag ikke Rivaroxaban Accord, hvis du er gravid eller ammer. Hvis der er mulighed for, at du kan blive gravid, skal du bruge effektiv prævention, mens du tager Rivaroxaban Accord. Hvis du bliver gravid, mens du tager dette lægemiddel, skal du fortælle det til lægen med det samme. Lægen vil så afgøre det videre behandlingsforløb.

Trafik- og arbejdssikkerhed
Rivaroxaban Accord kan medføre svimmelhed (almindelig bivirkning) eller besvimelse (ikke almindelig bivirkning) (se punkt 4 "Bivirkninger"). Du må ikke føre motorkøretøj, cykle eller betjene værktøj eller maskiner, hvis du oplever disse symptomer.

Rivaroxaban Accord indeholder lactose og natrium
Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

3. Sådan skal du tage Rivaroxaban Accord

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Du skal tage Rivaroxaban Accord sammen med et måltid.
Tabletterne skal helst synkes med vand.

Hvis du har problemer med at sluge tabletten hel, skal du tale med din læge om andre måder at tage Rivaroxaban Accord på. Tabletten kan knuses og blandes med vand eller æblemos, umiddelbart før du tager den.
Når du har indtaget denne blanding, skal du umiddelbart derefter spise et måltid mad. Hvis det er nødvendigt, kan din læge give dig den knuste Rivaroxaban Accord-tablet via en mavesonde.

Dosis
Den anbefalede dosis er én 15 mg-tablet Rivaroxaban Accord to gange dagligt i de første 3 uger. Den anbefalede dosis efter 3 uger er én 20 mg-tablet Rivaroxaban Accord én gang dagligt.

Denne Rivaroxaban Accord 15 mg og 20 mg startpakning er kun beregnet til de første 4 ugers behandling
Når du har taget startpakken, vil behandlingen fortsætte med Rivaroxaban Accord 20 mg én gange dagligt, som din læge har fortalt dig.
Hvis du har nyreproblemer, kan din læge beslutte at nedsætte dosis efter tre uger til én 15 mg-tablet Rivaroxaban Accord én gang dagligt, hvis risikoen for blødning er større end risikoen for at få en ny blodprop.

Dosistidspunkt
Tag tabletten/erne hver dag, indtil lægen siger, at du skal holde op med at tage dem.
Forsøg at tage tabletten/erne på samme tidspunkt hver dag, så det er nemmere at huske.
Lægen beslutter, hvor længe du skal fortsætte behandlingen.

Hvis du har taget for meget Rivaroxaban Accord
Kontakt lægen øjeblikkeligt, hvis du har taget for mange Rivaroxaban Accord-tabletter. Hvis du tager for meget Rivaroxaban Accord, øges risikoen for blødning.

Hvis du har glemt at tage Rivaroxaban Accord
- Såfremt du tager én 15 mg-tablet to gange dagligt og er kommet til at glemme en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Du må ikke tage mere end to 15 mg-tabletter på samme dag. Såfremt du glemmer en dosis, kan du tage to 15 mg-tabletter på én gang, således at du kommer op på i alt to tabletter (30 mg) samme dag. Næste dag skal du fortsætte med at tage én 15 mg-tablet to gange dagligt.

- Såfremt du tager én 20 mg-tablet én gang dagligt og er kommet til at glemme en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Du må ikke tage mere end én tablet på samme dag som erstatning for en glemt dosis. Tag den næste tablet den efterfølgende dag, og fortsæt derefter med at tage én tablet om dagen som normalt.

Hvis du holder op med at tage Rivaroxaban Accord
Du må ikke holde op med at tage Rivaroxaban Accord uden først at have talt med din læge, da Rivaroxaban Accord behandler og forebygger alvorlige tilstande.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Som det er tilfældet med lignende medicin, som kan nedsætte dannelsen af blodpropper, kan Rivaroxaban Accord medføre blødninger, der muligvis kan være livstruende. Voldsom blødning kan medføre et pludseligt blodtryksfald (shock). I nogle tilfælde er disse blødninger ikke umiddelbart synlige.

Fortæl det øjeblikkeligt til lægen, hvis du oplever en eller flere af følgende bivirkninger:
- **Tegn på blødning**
  - blødning i hjernen eller i kraniet (symptomerne kan omfatte hovedpine, svaghed i den en side, opkast, krampeanfald, nedsat bevidsthedsniveau og nakkestivhed. En alvorlig medicinsk akuttilstand. Søg straks lægehjælp!)
  - langvarig eller kraftig blødning
  - usædvanlig svaghed, træthed, bleghed, svimmelhed, hovedpine, uforklarlig hævelse, åndenød, brystsmerter eller angina pectoris.

  Lægen kan beslutte at holde dig under nøje observation eller ændre behandlingen.

- **Tegn på alvorlige hudreaktioner**

- kraftigt hududslæt, der breder sig, blisterdannelse eller læsioner af slimhinden, f.eks. i munden eller øjnene (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse).
- en bivirkning, som giver udslæt, feber, betændelse i de indre organer, blodabnormaliteter og systemisk sygdom (DRESS syndrom).

Hyppigheden af disse bivirkninger er meget sjælden (op til 1 ud af 10.000 behandlede).

- **Tegn på alvorlige allergiske reaktioner**
  - hævelse af ansigt, læber, mund, tunge eller hals, synkebesvær, nældefeber og åndedrætsbesvær, pludseligt blodtryksfald.

  Hyppighederne af alvorlige allergiske bivirkninger er meget sjældne (anafylaktiske reaktioner, herunder anafylaktisk shock, kan påvirke op til 1 ud af 10.000 behandlede) og ikke almindelige (angioødem og allergisk ødem, kan påvirke op til 1 ud af 100 behandlede).

Samlet liste over bivirkninger

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 behandlede)
- nedsat antal røde blodlegemer, hvilket kan medføre bleghed og svaghed eller åndenød
- blødning i maven eller tarmen, blødning i nyrer, urinveje og kønsorganer (herunder blod i urinen og kraftig menstruationsblødning), næseblødning, blødning fra gummerne
- blødning i øjet (herunder blødning fra bindehinden, det hvide i øjet)
- blodansamling i væv eller hulrum i kroppen (hæmatom, blå mærker)
- ophostning af blod
- blødning fra huden eller under huden
- blødning efter operation
- sivning af blod eller væske fra operationssår
- hævede arme og ben
- smerter i arme og ben
- nedsat nyrefunktion (kan ses i blodprøver)
- feber
- mavesmerter, fordøjelsesbesvær, kvalme og opkastning, forstoppelse, diaré
- lavt blodtryk (symptomerne kan være svimmelhed eller besvimelse, når man rejser sig)
- manglende kræfter og energi (svaghed, træthed), hovedpine, svimmelhed
- udslæt, kløe
- stigning i visse leverenzymer påvist ved blodprøver.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 100 behandlede)
- blødning i hjernen eller i kraniet (se ovenfor for tegn på blødning)
- blødning i led, så der opstår smerter og hævelse
- nedsat antal blodplader (trombocytopeni). Blodpladerne hjælper med at stoppe blødning
- allergiske reaktioner, herunder allergiske hudreaktioner
- nedsat leverfunktion (kan ses i blodprøver)
- stigning i bilirubin, visse bugspytkirtel- og leverenzymer eller antal blodplader påvist ved blodprøver
- besvimelse
- utilpashed
- hurtigere puls
- mundtørhed
- nældefeber.

Sjældne bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 behandlede)
- blødning i en muskel
- galdeophobning (kolestase), leverbetændelse, herunder skadelig virkning på leverceller (betændelse i leveren og leverskade)
- gulfarvning af huden og øjnene (gulsot)
- lokal hævelse

- blodansamling (hæmatom) i lysken på grund af komplikationer i forbindelse med en undersøgelse af hjertet, hvor et kateter bliver ført ind gennem en blodåre i benet (pseudoaneurisme).

Meget sjælden (forekommer hos op til 1 ud af 10.000 behandlede)
- akkumulering af eosinofile leukocytter, en type hvide granulocytiske blodceller, der forårsager betændelse i lungerne (eosinofil pneumoni)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)
- nyresvigt efter en alvorlig blødning
- blødning i nyren, nogle gange med tilstedeværelse af blod i urinen, hvilket medfører, at nyrerne ikke kan fungere korrekt (antikoagulantia-relateret nefropati)
- øget tryk i muskler i ben eller arme efter en blødning, hvilket kan medføre smerter, hævelse, ændret følelse, følelsesløshed eller lammelse (*kompartmentsyndrom efter en blødning*).

Indberetning af bivirkninger
Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V. Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æske og blister efter "EXP" og på det enkelte omslag efter "EXP".
Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringsbetingelser for dette lægemiddel.

Knuste tabletter:
Knuste tabletter er stabile i vand eller æblemos i op til 4 timer.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Rivaroxaban Accord indeholder:
- Aktivt stof: rivaroxaban. Hver tablet indeholder henholdsvis 15 mg eller 20 mg rivaroxaban.
- Øvrige indholdsstoffer:
  Tabletkerne: Lactosemonohydrat, natriumcroscarmellose (E468), natriumlaurylsulfat (E487), hypromellose (nominal viskositet 5,1 mPa.S) (E464), mikrokrystallinsk cellulose (E460), silica, kolloid vandfri (E551), magnesiumstearat (E572)
  Filmovertræk: Macrogol 4000 (E1521), hypromellose (nominal viskositet 5,1 mPa.S) (E464), titandioxid (E171), rød jernoxid (E172)

Udseende og pakningsstørrelser
Rivaroxaban Accord 15 mg: røde, runde, bikonvekse filmovertrukne tabletter med en diameter på ca. 5,00 mm, præget med ”IL” på den ene side og ”2” på den anden side.
Rivaroxaban Accord 20 mg: mørkerøde, runde, bikonvekse filmovertrukne tabletter med en diameter på ca. 6,00 mm, præget med ”IL3” på den ene side og jævne på den anden side.

Startpakning til de første 4 uger: Hver pakning med 49 filmovertrukne tabletter til de første 4 ugers behandling indeholder:
42 filmovertrukne tabletter med hver 15 mg rivaroxaban og 7 filmovertrukne tabletter med hver 20 mg rivaroxaban i et omslag.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Accord Healthcare S.L.U.
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6ª Planta,
Barcelona, 08039
Spanien

Fremstiller

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
Ul. Lutomierska 50,
95-200 Pabianice, Polen

Pharmadox Healthcare Limited
KW20A Kordin Industrial Park, Paola
PLA 3000, Malta

Laboratori Fundació DAU
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,
08040 Barcelona, Spanien

Accord Healthcare B.V.,
Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht,
Holland

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside http://www.ema.europa.eu