

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Svariya 10 mg orodispergerbar film

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver orodispergerbar film indeholder 10 mg rivaroxaban.

Hjælpesstof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver orodispergerbar film indeholder 26,51 mg lactose (som monohydrat), se pkt. 4.4.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Orodispergerbar film

Lys rød, rektangulær, tynd film, der opløses i munden. Hver film er ca. 20 x 28 mm og 0,080 mm tyk.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE 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 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 Svariya, skal han/hun tage denne dosis øjeblikkeligt, og fortsætte næste dag med den daglige dosis som før.

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

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

En kort behandlingsvarighed (mindst 3 måneder) bør overvejes hos patienter med DVT eller LE fremkaldt af større midlertidige risikofaktorer (f.eks. nyligt større kirurgisk indgreb eller traume).

Længere behandlingsvarighed bør overvejes hos patienter med provokeret DVT eller LE, som ikke er forbundet med større midlertidige risikofaktorer, idiopatisk DVT eller LE, eller en anamnese med recidiverende DVT eller LE.

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

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

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

Såfremt en dosis overspringes i den indledende behandlingsfase (dag 1 - 21) med 15 mg to gange dagligt, skal patienten straks tage Svariya for at sikre en dosis på 30 mg Svariya per dag. I dette tilfælde er det i orden at tage to 15 mg- orodispergerbar film 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 Svariya. 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 indhentende oversprunget dosis.

Skift fra vitamin K-antagonister (VKA) til Svariya

For patienter, der behandles for DVT, LE og forebyggelse af recidiv, skal VKA-behandlingen seponeres, og Svariya -behandlingen indledes, så snart $INR \leq 2,5$.

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

Skift fra Svariya til vitamin K-antagonister (VKA)

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

Hos patienter, der skifter fra Svariya til VKA, skal VKA gives sideløbende, indtil $INR \geq 2,0$. 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 Svariya og VKA, bør INR tidligst måles 24 timer efter den seneste dosis Svariya, men før den næste dosis. 24 timer efter seponering af Svariya er det atter muligt at foretage pålidelige INR-målinger (se pkt. 4.5 og 5.2).

Skift fra parenterale antikoagulantia til Svariya

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

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

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. Svariya skal derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter. Svariya 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 (kreatininclearance 50 - 80 ml/min) eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30 - 49 ml/min) (se pkt. 5.2).
- Til behandling af DVT, behandling af LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE, kræves der ingen dosisjustering af den anbefalede dosis hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 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 LE og DVT. Anbefalingen af brug af 15 mg er baseret på farmakokinetisk modellering og er ikke undersøgt klinisk (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2).

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

Nedsat leverfunktion

Svariya 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

Svariya 10 mg tabletters sikkerhed og virkning hos børn fra 0 til 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data, og derfor bør Svariya tabletter 10 mg ikke anvendes til børn eller unge under 18 år.

Administration

Svariya 10 mg orodispergerbar film er til oral brug og kan tages med eller uden mad og også med eller uden vand (se pkt. 5.2). Filmen skal have lov til at gå i opløsning i patientens mund, før den sluges med spyt.

- a. For at åbne brevet skal det holdes med den korte side opad, som er markeret med en pil.
- b. Brevet skal derefter åbnes ved forsigtigt at pille begge dele fra hinanden ved pilemærket. Hver del skal holdes mellem tommel- og pegefingern ved hjælp af en hånd til hver del.

- c. Begge dele af brevet skal rives i modsatte retninger, indtil de er helt adskilt. orodispergerbar film vil blive blotlagt og placeret på en af posehalvdelen.
- d. Orodispergerbar film skal fjernes fra brevet med tørre fingre og placeres direkte på tungen. Patientens mund skal være tom. orodispergerbar film skal tages straks, når brevet er åbent.

Vigtigt: Orodispergerbar film bør ikke håndteres med våde hænder.

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 intrakraniell blødning, kendte og mistænkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller større intraspinal 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 Svarya, overvåges nøje for tegn på blødning. I tilfælde med øget risiko for blødning bør Svarya anvendes med forsigtighed. Behandlingen med Svarya 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 Svarya 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.

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

Svariya 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

Svariya 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-steroidale 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 Svariya er ikke undersøgt hos patienter med kunstige hjerteklapper. Der foreligger derfor ingen data, der kan dokumentere, at Svariya giver tilstrækkelig antikoagulation for denne patientpopulation. Behandling med Svariya 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 tredobbelte positive (for lupus antikoagulans, anticardiolipin-antistoffer og anti-beta 2-glykoprotein

I-antistoffer), kan behandling med DOAK være forbundet med øget forekomst af recidiverende trombotiske hændelser i forhold til behandling med vitamin K-antagonister.

Hoftebrudskirurgi

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

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

Svariya 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 Svariya's 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 Svariya 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 Svariya 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

Macrogolglycerolhydroxystearat kan forårsage mavebesvær og diarré.
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

CYP3A4- og P-gp-hæmmere

Samtidig indtagelse af rivaroxaban og ketoconazol (400 mg én gang dagligt) eller ritonavir (600 mg to gange dagligt) førte til en stigning på 2,6 gange/2,5 gange i det gennemsnitlige AUC for rivaroxaban og en stigning på 1,7 gange/1,6 gange i den gennemsnitlige C_{max} for rivaroxaban med en signifikant stigning i de farmakodynamiske effekter, som kan medføre øget risiko for blødning. Svarene bør derfor

ikke anvendes til patienter, der får samtidig systemisk behandling med azolantimykotika som f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol og posaconazol eller hiv-proteasehæmmere. Disse aktive stoffer er stærke hæmmere af både CYP3A4 og P-gp (se pkt. 4.4).

Aktive stoffer, som er stærke hæmmere af kun én af rivaroxabans udskillelsesveje, enten CYP3A4 eller P-gp, forventes kun at øge plasmakoncentrationen af rivaroxaban i mindre udstrækning. F.eks. øgede clarithromycin (500 mg to gange 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 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 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

Svarya's sikkerhed og virkning hos gravide kvinder er ikke klarlagt. Dyrestudier har vist reproduktiv toksicitet (se pkt. 5.3). Svarya 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

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

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

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

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

*** En selektiv indfaldsvinkel til indsamling af uønskede hændelser blev anvendt

Sammendrag af bivirkningerne i tabelform

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

Hyppighed defineres som:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

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

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

Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Blød og lymfesystem				
Anæmi (herunder respektive laboratorie-parametre)	Trombocytose (inkl. forhøjet trombocytal)A, trombocytopeni			
Immunsystemet				
	Allergisk reaktion, allergisk dermatitis, angioødem og allergisk ødem		Anafylaktiske reaktioner, herunder anafylaktisk shock	
Nervesystemet				
Svimmelhed, hovedpine	Cerebral og intrakraniell 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,	Mundtørhed			

nausea, obstipation ^A , diarré, opkastning ^A				
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				
Pruritus (herunder ikke almindelige tilfælde af generaliseret pruritus), udslæt, ekchymose, 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, antikoagulantia- relateret 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		Vaskulær pseudoaneurisme ^C		

blødning fra sår), kontusion, sårsekretion ^A				
---	--	--	--	--

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

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

C Iagttaget som ikke almindelig ved forebyggelse af aterotrombotiske hændelser efter akut koronarsyndrom (efter perkutan 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 Svariya's farmakologiske virkningsmekanisme kan brugen af Svariya være forbundet med en øget risiko for okkult eller synlig blødning fra alle væv eller organer, hvilket kan medføre posthæmorrhagisk anæmi. Symptomerne og sværhedsgraden (herunder dødelig 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. brystmerter eller angina pectoris.

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **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 supratherapeutiske doser på 50 mg rivaroxaban eller højere.

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

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

Behandling af blødning

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

Rivaroxaban har en halveringstid på ca. 5 - 13 timer (se pkt. 5.2). Behandlingen tilpasses individuelt efter blødningens sværhedsgrad og sted. Hensigtsmæssig symptomatisk behandling kan benyttes efter behov som f.eks. mekanisk kompression (f.eks. for svær epistaxis), kirurgisk hæmostase med

blodstandsende indgreb, væskesubstitution og hæmodynamisk understøttelse, blodprodukter (pakkede røde blodlegemer eller frisk frosset plasma afhængigt af den tilknyttede anæmi eller koagulopati) eller blodplader.

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

Protaminsulfat og vitamin K forventes ikke at påvirke rivaroxabans antikoagulerende aktivitet. Der er begrænset erfaring med tranexamsyre og ingen erfaringer med aminocaprinsyre 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. 5.1 og 5.2).

Klinisk virkning og sikkerhed

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

Det kliniske program for rivaroxaban har til formål at påvise rivaroxabans effekt på forebyggelsen af venøs tromboemboli (VTE), dvs. proksimal og distal dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) hos patienter, der gennemgår større ortopædkirurgiske indgreb i underekstremiteterne. Over 9.500 patienter (7.050, der fik foretaget hoftedalsalloplastik, 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-dødelig LE og dødsfald) og alvorlig VTE (proksimal DVT, ikke-dødelig LE og VTE-relateret dødsfald), som var de på forhånd specificerede primære og væsentligste sekundære effektendepunkter.

Desuden var forekomsten af symptomatisk VTE (symptomatisk DVT, ikke-dødelig LE og VTE-relateret dødsfald) i alle tre studier lavere hos patienter, der blev behandlet med rivaroxaban, end hos patienter, der blev behandlet med enoxaparin.

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

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

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

Analysen af de samlede resultater fra fase III-studierne understøttede de data, der blev indsamlet i de enkelte studier vedrørende en reduktion i det samlede antal VTE'er, alvorlige VTE'er og symptomatiske VTE'er med 10 mg rivaroxaban 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 tromboprophylakse-behandlinger (standardbehandlinger) i virkelige rammer. Symptomatisk VTE forekom hos 57 patienter (0,6 %) i rivaroxaban-gruppen (n = 8.778) og hos 88 patienter (1,0 %) i standardbehandlingsgruppen (n = 8.635; HR 0,63; 95 %-KI: 0,43 - 0,91; sikkerhedspopulation). Større blødning forekom hos 35 (0,4 %) og 29 (0,3 %) af patienterne i hhv. rivaroxaban-gruppen og standardbehandlingsgruppen (HR 1,10; 95 %-KI: 0,67 - 1,80). Resultaterne var således i overensstemmelse med resultaterne fra de pivotale randomiserede studier.

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

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

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

I Einstein DVT blev 3.449 patienter med akut DVT undersøgt for behandling af DVT og forebyggelse af recidiverende DVT og LE (patienter med symptomatisk LE 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 LE blev 4.832 patienter med akut LE undersøgt for behandling af LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE. Behandlingsvarigheden var 3, 6 eller 12 måneder afhængigt af investigators kliniske vurdering.

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

I både Einstein DVT- og Einstein LE-studiet bestod den sammenlignende behandlingsplan af enoxaparin givet i mindst 5 dage samtidig med en vitamin K-antagonist, indtil PT/INR lå inden for behandlingsintervallet ($\square$ 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 undersøgte 1.197 patienter med DVT eller LE med hensyn til forebyggelse af recidiverende DVT og LE. Behandlingsvarigheden var yderligere 6-12 måneder for patienter, der havde gennemført 6-12 måneders behandling for venøs trombose afhængigt af investigators kliniske vurdering. Rivaroxaban 20 mg én gang dagligt blev sammenlignet med placebo.

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

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

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

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), nominal p -værdi $p = 0,027$ til fordel for rivaroxaban. INR-værdierne var inden for det terapeutiske område som middelværdi 60,3 % af tiden for middelbehandlingsvarigheden 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 symptomatisk akut dyb venetrombose	
Terapeutisk dosis og varighed	Rivaroxaban a) 3, 6 eller 12 måneder N=1.731	Enoxaparin/VKAb) 3, 6 eller 12 måneder N=1.718
Symptomatisk recidiverende VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symptomatisk recidiverende LE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symptomatisk recidiverende DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symptomatisk LE og DVT	1 (0,1 %)	0
Dødelig LE/død, hvor LE ikke kan udelukkes	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Større eller klinisk relevant mindre blødning	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Større blødning	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) Rivaroxaban 15 mg to gange 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 LE-studiet (se tabel 6) blev rivaroxaban påvist at være non-inferiørt sammenlignet med enoxaparin/VKA med hensyn til det primære effektendepunkt ($p=0,0026$ (test for non-inferioritet); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)). Den forudspecificerede kliniske nettofordel (primært effektendepunkt plus større blødning) blev indberettet med en HR på 0,849 ((95 % KI: 0,633 - 1,139), nominel p -værdi $p=0,275$). INR-værdierne var indenfor det terapeutiske område gennemsnitligt 63 % af tiden ved middelbehandlingsvarighed på 215 dage, og 57 %, 62 % og 65 % af tiden i grupperne med en planlagt behandlingstid på henholdsvis 3, 6 og 12 måneder. I enoxaparin/VKA-gruppen var der ingen klar sammenhæng mellem niveauet for middel center-TTR (tid i target INR-niveauet på 2,0 - 3,0) i de lige store tertiler og forekomsten af recidiverende VTE ($p = 0,082$ for interaktion). I henhold til center var HR med rivaroxaban i forhold til warfarin i den højeste tertil (0,642 (95 % KI: 0,277 - 1,484).

Frekvensen af det primære sikkerhedsendepunkt (større eller klinisk relevante mindre blødninger) var lidt lavere i rivaroxaban-behandlingsgruppen (10,3 % (249/2.412)) end i enoxaparin/VKA-gruppen (11,4 % (274/2.405)). Frekvensen af det sekundære sikkerhedsendepunkt (større blødninger) var lavere i 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 LE

Studiepopulation	4.832 patienter med akut symptomatisk LE	
Terapeutisk dosis og varighed	Rivaroxaban a) 3, 6 eller 12 måneder N=2.419	Enoxaparin/VKAb) 3, 6 eller 12 måneder N=2.413
Symptomatisk recidiverende VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symptomatisk recidiverende LE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)

Symptomatisk recidiverende DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symptomatisk LE og DVT	0	2 (<0,1 %)
Dødelig LE/Død, hvor LE ikke kan udelukkes	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Større eller mindre klinisk relevant blødning	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Større blødning	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Rivaroxaban 15 mg to gange 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 LE-studierne (se tabel 7).

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

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

a) Rivaroxaban 15 mg to gange 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), nominal p-værdi $p = 0,0244$).

I studiet Einstein Extension (se tabel 8) viste rivaroxaban sig superior 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 LE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symptomatisk recidiverende DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Dødelig LE eller død, hvor LE ikke kan udelukkes	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Større blødninger	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinisk relevant mindre blødning	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

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 LE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatisk recidiverende DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Dødelig LE/død hvor LE ikke kan udelukkes	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symptomatisk recidiverende VTE, MI, apopleksi eller non-CNS systemisk emboli	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Større blødning	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinisk relevant mindre blødning	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symptomatisk recidiverende VTE eller større blødning (kliniske nettofordel)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ (superioritet) rivaroxaban 20 mg 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-interventionskohortestudie (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 intrakraniell 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 tredobbel 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 Svariya 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 for mavesækken undgås, da dette kan medføre reduceret absorption og rivaroxaban-eksponering.

Bioækvivalens blev påvist for orodispergerbar film sammenlignet med tabletten ved 10 mg dosis i fastende tilstand samt for 20 mg dosis i ernæringstilstand.

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-ufafhængige 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 (brytancer-resistensprotein).

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

Særlige populationer

Køn

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

Ældre population

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

Forskellige vægtkategorier

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

Interetniske forskelle

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

Nedsat leverfunktion

Hos cirrosepatienter med let nedsat leverfunktion (klassificeret som Child-Pugh 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. Svarya 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 middeldkoncentration (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 Emax-model. Den lineære interceptmodel beskrev generelt data bedre for PT. Hældningen varierede betydeligt afhængig af de forskellige anvendte PT-reagenser. Når der blev anvendt Neoplastin PT, var baseline PT omkring 13s og hældningen var omkring 3 - 4s/(100 mikrog/l). Resultaterne af PK/PD-analyserne i fase II og III var konsistente med de data, der blev fundet hos raske forsøgspersoner. Hos patienter var baseline faktor Xa og -PT påvirket af det kirurgiske indgreb, hvilket resulterede i en ændring i koncentration-PT-hældningen mellem dagen efter det kirurgiske indgreb og steady-state.

Pædiatrisk population

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Mikrokrystallinsk cellulose
Hydromellose
Povidon K30
Macrogolglycerolhydroxystearat
Natriumlaurylsulfat
Sucralose
Maltodextrin
Rødt jernoxid
Pebermyntearoma
Triethylcitrat
Glycerol

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Produktet skal opbevares i den originale emballage, og dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser med hensyn til temperatur.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hver orodispergerbar film er pakket i en 4-lags laminatpakning (dvs. papir/PET/Alu/PE-pose).

Pakningsstørrelse

10 orodispergerbar film
30 orodispergerbar film

Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis

6.6 Regler for bortskaffelse

Ubrugt lægemiddel eller affaldsmateriale skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Kroatien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1994/001
EU/1/25/1994/002

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. november 2025

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Svariya 15 mg orodispergerbar film

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver orodispergerbar film indeholder 15 mg rivaroxaban.

Hjælpestof med kendt virkning

Hver orodispergerbar film indeholder 0,188 mg macrogolglycerolhydroxystearat, se afsnit 4.4.

For den fulde liste over hjælpestoffer, se afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

orodispergerbar film

Lys rød, rektangulær, tynd film, der opløses i munden. Hver film er ca. 28 x 30 mm og 0,080 mm tyk.

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 herteinsufficiens, hypertension, alder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidligere apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI/TIA).

Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE 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 Svariya bør fortsættes langsigtet, forudsat fordelene ved forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli overstiger risikoen ved blødning (se pkt. 4.4).

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

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

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

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

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

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

Såfremt en dosis overspringes i den indledende behandlingsfase (dag 1-21) med 15 mg to gange dagligt, skal patienten straks tage Svarya for at sikre en dosis på 30 mg Svarya per dag. I dette tilfælde er det i orden at tage to 15 mg- orodispergerbar film 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 Svarya. 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 indhentende oversprunget dosis.

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

Behandling med Svarya 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 henvises til produktresuméet for Svarya 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 Svariya

- Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli:
VKA-behandlingen seponeres, og Svariya -behandlingen indledes, så snart INR (International Normalised Ratio)-værdien er $\leq 3,0$.
- Behandling af DVT, LE og forebyggelse af recidiv hos voksne samt behandling af VTE og forebyggelse af recidiv hos pædiatriske patienter:
VKA-behandlingen seponeres, og Svariya -behandlingen indledes, så snart INR $\leq 2,5$.

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

Skift fra Svariya til vitamin K-antagonister (VKA)

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

Hos patienter, der skifter fra Svariya til VKA, skal VKA gives sideløbende, indtil INR $\geq 2,0$. 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 Svariya og VKA, bør INR tidligst måles 24 timer efter den seneste dosis Svariya, men før den næste dosis. 24 timer efter seponering af Svariya er det atter muligt at foretage pålidelige INR-målinger (se pkt. 4.5 og 5.2).

Pædiatriske patienter:

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

Skift fra parenterale antikoagulantia til Svariya

For voksne og pædiatriske patienter, der aktuelt tager et parenteralt antikoagulans, skal det parenterale antikoagulans seponeres og Svariya 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 Svariya til parenterale antikoagulantia

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

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Voksne:

Der foreligger begrænsede kliniske data for patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min), og disse data indikerer, at plasmakoncentrationerne af rivaroxaban stiger signifikant hos denne patientgruppe. Svariya skal derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter. Svariya 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 LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE: 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 LE og DVT. Anbefalingen af brug af 15 mg er baseret på farmakokinetisk modellering og er ikke undersøgt klinisk (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2). Når den anbefalede dosis er 10 mg én gang dagligt, kræves der ingen dosisjustering af den anbefalede dosis.

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

Pædiatrisk population:

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

Nedsat leverfunktion

Svarya 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 Svarya 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 Svarya -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 Svarya 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 Svarya én gang dagligt (eller 10 mg Svarya 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

Svarya's 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

Svariya 15 mg orodispergerbar film er til oral brug og kan tages med eller uden mad og også med eller uden vand (se pkt. 5.2). Filmen skal have lov til at gå i opløsning i patientens mund, før den sluges med spyt.

- For at åbne brevet skal det holdes med den korte side opad, som er markeret med en pil.
- Brevet skal derefter åbnes ved forsigtigt at pille begge dele fra hinanden ved pilemærket. Hver del skal holdes mellem tommel- og pegefingern ved hjælp af en hånd til hver del.
- Begge dele af brevet skal rives i modsatte retninger, indtil de er helt adskilt. orodispergerbar film vil blive blotlagt og placeret på en af posehalvdelen.
- orodispergerbar film skal fjernes fra brevet med tørre fingre og placeres direkte på tungen. Patientens mund skal være tom. Smeltefilmen skal tages straks, når brevet er åbent.

Vigtigt: orodispergerbar film bør ikke håndteres med våde hænder.

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 intrakraniell blødning, kendte og mistænkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurysmer eller større intraspinal 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 Svariya, overvåges nøje for tegn på blødning. I tilfælde med øget risiko for blødning bør Svariya anvendes med forsigtighed. Behandlingen med Svariya 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. Svarya skal bruges med forsigtighed til patienter med en kreatininclearance på 15 - 29 ml/min. Svarya bør ikke anvendes til patienter med kreatininclearance < 15 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2).

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

Svarya bør ikke anvendes til børn og unge med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 50 ml/min/1,73 m²), da der ikke foreligger nogen kliniske data.

Interaktion med andre lægemidler

Svarya 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. 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-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), acetylsalicylsyre og trombocytaggregationshæmmere eller selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI-præparater) og serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI-præparater). Hos patienter, der har risiko for at få gastrointestinal ulceration, bør passende profylakse overvejes (se pkt. 4.5).

Andre risikofaktorer for blødning

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

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

Patienter med cancer

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

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

Patienter med kunstige hjerteklapper

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

Patienter med antifosfolipidsyndrom

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

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

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

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

Svariya 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 Svariya's 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 tromboproylakse. 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 Svariya. 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 Svarya 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 Svarya 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

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

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Omfanget af interaktioner hos den pædiatriske population er ukendt. De nedenfor nævnte interaktionsdata 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. Svarya 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 højriskpatienter (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 (enkeldosis på 40 mg) og rivaroxaban (enkeldosis 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

Svariya s sikkerhed og virkning hos gravide kvinder er ikke klarlagt. Dyrestudier har vist reproduktiv toksicitet (se pkt. 5.3). Svariya 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

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

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

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

*** En selektiv indfaldsvinkel til indsamling af uønskede hændelser blev anvendt

Fra VOYAGER PAD-studiet

Oversigt over bivirkninger i tabelform

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

Hyppighed defineres som:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

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

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

Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Blod og lymfesystem				
Anæmi (herunder respektive laboratorieparametre)	Trombocytose (inkl. forhøjet trombocytal) ^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 , diarré, opkastning ^A	Mundtørhed			
Lever og galdeveje				

Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
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				
Pruritus (herunder ikke almindelige tilfælde af generaliseret)	Urticaria		Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal	

pruritus), udslæt, ekkymose, kutan og subkutan blødning			nekrolyse, DRESS syndrom	
Knogler, led, muskler og bindevæv				
Ekstremitets-smerter ^A	Hæmartrose	Muskelblødning		Kompartmentsyndrom sekundært til blødning
Nyrer og urinveje				
Blødning i urogenitalkanalen (herunder hæmaturi og menoragiB), nedsat nyrefunktion (herunder forhøjet blod-kreatinin og blod-urinstof)				Nyresvigt/akut nyresvigt sekundært til blødning, der er tilstrækkelig til at medføre hypoperfusion, antikoagulantia-relateret nefropati
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet				
FeberA, 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, LE og forebyggelse af recidiv som meget almindelig hos kvinder < 55 år.

C Iagttaget som ikke almindelig ved forebyggelse af aterotrombotiske hændelser efter akut koronarsyndrom (efter perkutan 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 Svarya's farmakologiske virkningsmekanisme kan brugen af Svarya være forbundet med en øget risiko for okkult eller synlig blødning fra alle væv eller organer, hvilket kan medføre

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

Risikoen for blødning kan være øget hos visse patientgrupper, f.eks. hos patienter med ukontrolleret, svær arteriel hypertension, og/eller som samtidig får anden behandling, der påvirker hæmostasen (se pkt 4.4 "Blødningsrisiko"). Menstruationsblødningen kan være kraftigere og/eller forlænget. Blødningskomplikationer kan optræde som svaghed, bleghed, svimmelhed, hovedpine eller uforklarlig hævelse, dyspnø og uforklarligt shock. I nogle tilfælde er der som følge af anæmi set symptomer på kardial iskæmi som f.eks. brystmerter eller angina pectoris.

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

Pædiatrisk population

Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE

Sikkerhedsvurderingen hos børn og unge er baseret på sikkerhedsdata fra to fase II og et fase III åbne, aktivt kontrollerede studier hos pædiatriske patienter fra fødslen til under 18 år. Sikkerhedsfundene var generelt sammenlignelige mellem rivaroxaban og komparatoren i de forskellige pædiatriske aldersgrupper. Samlet svarede sikkerhedsprofilen hos 412 børn og unge behandlet med rivaroxaban til den observerede profil hos den voksne population, og den var konsistent i alle delgrupperne for alder, selvom vurderingen er begrænset af det lille antal patienter.

Hos pædiatriske patienter blev hovedpine (meget almindelig, 16,7 %), feber (meget almindelig, 11,7 %), epistaxis (meget almindelig, 11,2%), opkastning (meget almindelig, 10,7 %), takykardi (almindelig, 1,5 %), forhøjet bilirubin (almindelig, 1,5 %) og forhøjet bilirubin, konjugeret (ikke almindelig, 0,7 %) rapporteret hyppigere, sammenlignet med voksne. I overensstemmelse med den voksne population blev menoragi observeret hos 6,6 % (almindelig) af unge kvinder efter menarche. Trombocytopeni, observeret ved erfaring efter markedsføring hos den voksne population, var almindelig (4,6 %) i pædiatriske kliniske studier. Bivirkninger hos pædiatriske patienter var primært af let til moderat sværhedsgrad.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **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 supratherapeutiske doser på 50 mg rivaroxaban eller højere hos voksne, men der foreligger imidlertid ingen data ved supratherapeutiske doser hos børn.

Der findes en specifik antidot (andexanet alfa), der antagoniserer rivaroxabans farmakodynamiske virkning for voksne, men ikke klarlagt for børn (se produktresuméet forandexanet 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 et specifikt prokoagulant middel, som f.eks. protrombinkomplekskoncentrat (PCC), aktiveret protrombinkomplekskoncentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa), overvejes. Der er imidlertid på nuværende tidspunkt yderst begrænsede erfaringer med brug af disse lægemidler hos 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 aminocaprinsyre 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 LE 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 nonCNS-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 %; interkvartil 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 nonCNS- emboli	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
Apopleksi, systemisk nonCNS-emboli og vaskulær død	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Apopleksi, systemisk nonCNS-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 nonCNS- 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 atrieflimrena)		
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

Studiepopulation	Patienter med ikke- valvulær atrieflimrena)		
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

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 CHADS2-score var 1,9 og HAS-BLED-scoren var 2,0 i XANTUS sammenholdt med en gennemsnitlig CHADS2- og HAS-BLED-score på henholdsvis 3,5 og 2,8 i ROCKET AF. Alvorlige blødninger sås med en hyppighed på 2,1 pr. 100 patientår. Blødning resulterende i død blev rapporteret med en hyppighed på 0,2 pr. 100 patientår og intrakraniell 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 intrakraniell 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 attack, 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 (dobbel 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 henholdsvis 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) og 167 (24,0 %) patienter i gruppe 1, gruppe 2 og gruppe 3 (henholdsvis HR 0,59; 95 % KI 0,47-0,76; p<0,001 og HR 0,63; 95 % KI 0,50-0,80; p<0,001). Det sekundære endepunkt (sammensat af kardiiovaskulære hændelser, CV-død, myokardieinfarkt [MI] eller apopleksi) forekom hos henholdsvis 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) og 36 (5,2 %) patienter i gruppe 1, gruppe 2 og gruppe 3. Hvert behandlingsprogram med rivaroxaban viste en signifikant reduktion af klinisk signifikante blødningshændelser sammenlignet med behandlingsprogrammet med VKA hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren, som gennemgik en PCI med indsat stent. Det primære formål ved PIONEER AF-PCI var at vurdere sikkerheden. Data for virkningen (inklusive tromboemboliske hændelser) hos denne patientgruppe er begrænsede.

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

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

I Einstein DVT blev 3.449 patienter med akut DVT undersøgt for behandling af DVT og forebyggelse af recidiverende DVT og LE (patienter med symptomatisk LE 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 LE blev 4.832 patienter med akut LE undersøgt for behandling af LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE. Behandlingsvarigheden var 3, 6 eller 12 måneder afhængigt af investigators kliniske vurdering. I den indledende behandling af akut LE fik patienterne 15 mg rivaroxaban to gange dagligt i tre uger. Der fortsattes derefter med 20 mg rivaroxaban én gang dagligt.

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

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

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

I Einstein Choice blev 3.396 patienter med bekræftet symptomatisk DVT og/eller LE, som havde gennemført 6-12 måneders behandling med antikoagulantia, undersøgt for forebyggelse af dødelig

LE eller ikke-dødelig symptomatisk recidiverende DVT eller LE. Patienter med en indikation for fortsat antikoagulationsbehandling blev udelukket fra studiet. Behandlingsvarigheden var op til 12 måneder afhængigt af den individuelle randomiseringsdato (median: 351 dage). Rivaroxaban 20 mg én gang dagligt og Rivaroxaban 10 mg én gang dagligt blev sammenlignet med 100 mg acetylsalicylsyre én gang dagligt.

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

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 symptomatisk akut dyb venetrombose	
Terapeutisk dosis og varighed	Rivaroxabana) 3, 6 eller 12 måneder N=1 731	Enoxaparin/VKAb) 3, 6 eller 12 måneder N=1 718
Symptomatisk recidiverende VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Symptomatisk recidiverende LE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Symptomatisk recidiverende DVT	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Symptomatisk LE og DVT	1 (0,1%)	0
Dødelig LE/død, hvor LE ikke kan udelukkes	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Større eller klinisk relevant mindre blødning	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Større blødning	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg to gange 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 LE-studiet (se tabel 7) blev rivaroxaban påvist at være non-inferiørt sammenlignet med enoxaparin/VKA med hensyn til det primære effektendepunkt ($p=0,0026$ (test for non-inferioritet); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)). Den forudspecificerede kliniske nettofordel (primært effektendepunkt plus større blødning) blev indberettet med en HR på 0,849 (95% KI: 0,633 - 1,139), nominel p -værdi $p=0,275$). INR-værdierne var 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 LE

Studiepopulation	4.832 patienter med akut symptomatisk LE	
Terapeutisk dosis og varighed	Rivaroxabana) 3, 6 eller 12 måneder N=2 419	Enoxaparin/VKAb) 3, 6 eller 12 måneder N=2 413
Symptomatisk recidiverende VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Symptomatisk recidiverende LE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Symptomatisk recidiverende DVT	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Symptomatisk LE og DVT	0	2 (<0,1%)
Dødelig LE/Død, hvor LE ikke kan udelukkes	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Større eller mindre klinisk relevant blødning	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Større blødning	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg to gange 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 LE-studierne (se tabel 8).

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

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

a) Rivaroxaban 15 mg to gange 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), nominal p-værdi $p=0,0244$).

I studiet Einstein Extension (se tabel 9) viste rivaroxaban sig superior 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) 6 eller 12 måneder N = 602	Placebo 6 eller 12 måneder N = 594
Symptomatisk recidiverende VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symptomatisk recidiverende LE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symptomatisk recidiverende DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Dødelig LE eller død, hvor LE ikke kan udelukkes	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Større blødninger	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinisk relevant mindre blødning	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a Rivaroxaban 20 mg én gang 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 sammenlignet 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 [interkvartil interval]	349 [189-362] dage	353 [190-362] dage	350 [186-362] dage
Symptomatisk recidiverende VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symptomatisk recidiverende LE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatisk recidiverende DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Dødelig LE/død hvor LE ikke kan udelukkes	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symptomatisk recidiverende VTE, MI, apopleksi eller non-CNS systemisk emboli	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)

Større blødning	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinisk relevant mindre blødning	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symptomatisk recidiverende VTE eller større blødning (kliniske nettofordel)	23 (2,1 %)+	17 (1,5 %)++	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ (superioritet) rivaroxaban 20 mg 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-interventionskohortestudie (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 intrakraniell 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 LE (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/LE-population. Dog var andelen af patienter med blødning højere hos den pædiatriske VTE-population sammenlignet med den voksne DVT/LE-population.

Højrisikopatienter med tredobbelt positiv antifosfolipidsyndrom

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

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Svarya 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 for mavesækken undgås, da dette kan medføre reduceret absorption og relateret rivaroxaban-eksponering.

Bioækvivalens blev påvist for smeltefilmformuleringen sammenlignet med tabletten ved 10 mg dosis i fastende tilstand samt for 20 mg dosis i ernæringstilstand.

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 biotilgængelighed 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 makes 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

In vitro-data indikerer ikke relevante forskelle i rivaroxabans plasmaproteinbinding hos børn på tværs af forskellige aldersgrupper og sammenlignet med voksne. 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-uaafhængige mekanismer.

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

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

Pædiatrisk population

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

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

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

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 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 dialyserbart.

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 sikkerhedsfarmakologisk, 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 ungrøtter 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 Hjælpstoffer

Mikrokrystallinsk cellulose
Hypromellose
Povidon K30
Macrogolglycerolhydroxystearat
Natriumlaurylsulfat
Sucralose
Maltodextrin
Rødt jernoxid
Pebermyntearoma
Triethylcitrat
Glycerol

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Produktet skal opbevares i den originale emballage, og dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser med hensyn til temperatur.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hver orodispergerbar film er pakket i en 4-lags laminatpakning (dvs. papir/PET/Alu/PE-pose).

Pakningsstørrelse

10 orodispergerbar film

30 orodispergerbar film

Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ubrugt lægemiddel eller affaldsmateriale skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Kroatien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1994/003

EU/1/25/1994/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. november 2025

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Svariya 20 mg orodispergerbar film

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver orodispergerbar film indeholder 20 mg rivaroxaban.

Hjælpestof med kendt virkning

Hver orodispergerbar film indeholder 0,250 mg macroglycerolhydroxystearat, se afsnit 4.4.

For den fulde liste over hjælpestoffer, se afsnit 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Orodispergerbar film

Lys rød, rektangulær, tynd film, der opløses i munden. Hver film er ca. 28 x 40 mm og 0,080 mm tyk.

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 hjerterinsufficiens, hypertension, alder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidligere apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI/TIA).

Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE 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 Svariya bør fortsættes langsigtet, forudsat fordelene ved forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli overstiger risikoen ved blødning (se pkt. 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

Såfremt en dosis overspringes i den indledende behandlingsfase (dag 1-21) med 15 mg to gange dagligt, skal patienten straks tage Svarya for at sikre en dosis på 30 mg Svarya per dag. I dette tilfælde er det i orden at tage to 15 mg- orodispergerbar film 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 Svarya. 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 indhentende oversprunget dosis.

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

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

Dosis for børn og unge beregnes baseret på legemsvægt.

- Legemsvægt på 50 kg eller derover: en dosis på 20 mg rivaroxaban én gang dagligt anbefales. Dette er den maksimale daglige dosis.
- Legemsvægt fra 30 til 50 kg: en dosis på 15 mg rivaroxaban én gang dagligt anbefales. Dette er den maksimale daglige dosis.
- For patienter, med en legemsvægt mindre end 30 kg henvises til produktresuméet for Svarya 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 Svariya

- Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli:
VKA-behandlingen seponeres, og Svariya -behandlingen indledes, så snart INR (International Normalised Ratio)-værdien er $\leq 3,0$.
- Behandling af DVT, LE og forebyggelse af recidiv hos voksne samt behandling af VTE og forebyggelse af recidiv hos pædiatriske patienter:
VKA-behandlingen seponeres, og Svariya -behandlingen indledes, så snart INR $\leq 2,5$.

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

Skift fra Svariya til vitamin K-antagonister (VKA)

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

Hos patienter, der skifter fra Svariya til VKA, skal VKA gives sideløbende, indtil INR $\geq 2,0$. 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 Svariya og VKA, bør INR tidligst måles 24 timer efter den seneste dosis Svariya, men før den næste dosis. 24 timer efter seponering af Svariya er det atter muligt at foretage pålidelige INR-målinger (se pkt. 4.5 og 5.2).

Pædiatriske patienter:

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

Skift fra parenterale antikoagulantia til Svariya

For voksne og pædiatriske patienter, der aktuelt tager et parenteralt antikoagulans, skal det parenterale antikoagulans seponeres og Svariya 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 Svariya til parenterale antikoagulantia

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

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Voksne:

Der foreligger begrænsede kliniske data for patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15 - 29 ml/min), og disse data indikerer, at plasmakoncentrationerne af rivaroxaban stiger signifikant hos denne patientgruppe. Svariya skal derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter. Svariya 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 LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE: 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 LE og DVT. Anbefalingen af brug af 15 mg er baseret på farmakokinetisk modellering, og er ikke undersøgt klinisk (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2). Når den anbefalede dosis er 10 mg én gang dagligt, kræves der ingen dosisjustering af den anbefalede dosis.

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

Pædiatrisk population

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

Nedsat leverfunktion

Svarya 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 Svarya 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 Svarya -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 Svarya 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 Svarya én gang dagligt (eller 10 mg Svarya 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

Svarya's 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

Svariya 10 mg orodispergerbar film er til oral brug og kan tages med eller uden mad og også med eller uden vand (se pkt. 5.2). Filmen skal have lov til at gå i opløsning i patientens mund, før den sluges med spyt.

- For at åbne brevet skal det holdes med den korte side opad, som er markeret med en pil.
- Brevet skal derefter åbnes ved forsigtigt at pille begge dele fra hinanden ved pilemærket. Hver del skal holdes mellem tommel- og pegefingern ved hjælp af en hånd til hver del.
- Begge dele af brevet skal rives i modsatte retninger, indtil de er helt adskilt. Smeltefilmen vil blive blotlagt og placeret på en af posehalvdelen.
- orodispergerbar film skal fjernes fra brevet med tørre fingre og placeres direkte på tungen. Patientens mund skal være tom. Smeltefilmen skal tages straks, når brevet er åbent.

Vigtigt: orodispergerbar film bør ikke håndteres med våde hænder.

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 intrakraniell 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 Svariya, overvåges nøje for tegn på blødning. I tilfælde med øget risiko for blødning bør Svariya anvendes med forsigtighed. Behandlingen med Svariya 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. Svarya skal bruges med forsigtighed til patienter med en kreatininclearance på 15 - 29 ml/min. Svarya bør ikke anvendes til patienter med kreatininclearance < 15 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2).

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

Svarya bør ikke anvendes til børn og unge med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 50 ml/min/1,73 m²), da der ikke foreligger nogen kliniske data.

Interaktion med andre lægemidler

Svarya 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. 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).

Der skal udvises forsigtighed, hvis patienten samtidig bliver behandlet med lægemidler, der påvirker hæmostasen, f.eks. non-steroidale 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 reflux)
- 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 Svariya er ikke undersøgt hos patienter med kunstige hjerteklapper. Der foreligger derfor ingen data, der kan dokumentere, at Svariya giver tilstrækkelig antikoagulation for denne patientpopulation. Behandling med Svariya frarådes for disse patienter.

Patienter med antifosfolipidsyndrom

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

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

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

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

Svariya 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 Svariya's 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 paralys. 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 tromboproylakse. 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 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 Svariya. 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 Svarya 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 Svarya 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

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

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

CYP3A4- og P-gp-hæmmere

Samtidig indtagelse af rivaroxaban og ketoconazol (400 mg én gang 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. Svarya 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 Cmax, sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Virkningen af erythromycin og virkningen af nedsat nyrefunktion er additive (se pkt. 4.4).

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

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

Antikoagulantia

Efter kombineret indtagelse af enoxaparin (enkelt-dosis på 40 mg) og rivaroxaban (enkelt-dosis 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

Svariya's sikkerhed og virkning hos gravide kvinder er ikke klarlagt. Dyrestudier har vist reproduktiv toksicitet (se pkt. 5.3). Svariya 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

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Svariya 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), 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	Blødning	Anæmi
------------	----------	-------

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

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

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

*** En selektiv indfaldsvinkel til indsamling af uønskede hændelser blev anvendt

[#] Fra VOYAGER PAD-studiet

Oversigt over bivirkninger i tabelform

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

Hyppighed defineres som:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

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

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

Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Blod og lymfesystem				
Anæmi (herunder respektive laboratorieparametre)	Trombocytose (inkl. forhøjet trombocytal)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 , diarré, opkastning ^A	Mundtørhed			
Lever og galdeveje				
Forhøjede aminotransferaser	Nedsat leverfunktion, forhøjet bilirubin, forhøjet basisk serumfosfatase ^A , forhøjet GGTA	Gulsot, stigning i konjungeret bilirubin (med eller uden samtidig stigning i ALAT), koletase, hepatitis (inklusive hepatocellulær skade)		
Hud og subkutane væv				
Pruritus (herunder ikke almindelige tilfælde af generaliseret pruritus), udslæt, ekkymose, kutan og subkutan blødning	Urticaria		Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, DRESS syndrom	

Knogler, led, muskler og bindevæv				
Ekstremitets-smerter ^A	Hæmartrose	Muskelblødning		Kompartmentsyndrom 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, antikoagulantia-relateret 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		

- Iagttaget ved forebyggelse af VTE hos voksne patienter, som gennemgår elektiv hofte- eller knæledsalloplastik.
 - Iagttaget ved behandling af DVT, LE og forebyggelse af recidiv som meget almindelig hos kvinder < 55 år.
 - 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 Svarya's farmakologiske virkningsmekanisme kan brugen af Svarya være forbundet med en øget risiko for okkult eller synlig blødning fra alle væv eller organer, hvilket kan medføre posthæmorrhagisk anæmi. Symptomerne og sværhedsgraden (herunder mulig dødelig udgang) varierer i forhold til blødningens placering og graden eller omfanget af blødningen og/eller anæmien (se pkt. 4.9 "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. brystmerter eller angina pectoris.

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

Pædiatrisk population

Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE

Sikkerhedsvurderingen hos børn og unge er baseret på sikkerhedsdata fra to fase II og et fase III åbne, aktivt kontrollerede studier hos pædiatriske patienter fra fødslen til under 18 år. Sikkerhedsfundene var generelt sammenlignelige mellem rivaroxaban og komparatoren i de forskellige pædiatriske aldersgrupper. Samlet svarede sikkerhedsprofilen hos 412 børn og unge behandlet med rivaroxaban til den observerede profil hos den voksne population, og den var konsistent i alle delgrupperne for alder, selvom vurderingen er begrænset af det lille antal patienter.

Hos pædiatriske patienter blev hovedpine (meget almindelig, 16,7 %), feber (meget almindelig, 11,7 %), epistaxis (meget almindelig, 11,2%), opkastning (meget almindelig, 10,7 %), takykardi (almindelig, 1,5 %), forhøjet bilirubin (almindelig, 1,5 %) og forhøjet bilirubin, konjugeret (ikke almindelig, 0,7 %) rapporteret hyppigere, sammenlignet med voksne. I overensstemmelse med den voksne population blev menoragi observeret hos 6,6 % (almindelig) af unge kvinder efter menarche. Trombocytopeni, observeret ved erfaring efter markedsføring hos den voksne population, var almindelig (4,6 %) i pædiatriske kliniske studier. Bivirkninger hos pædiatriske patienter var primært af let til moderat sværhedsgrad.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via 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 supratherapeutiske doser på 50 mg rivaroxaban eller højere hos voksne, men der foreligger imidlertid ingen data ved supratherapeutiske doser hos børn.

Der findes en specifik antidot (andexanet alfa), der antagoniserer rivaroxabans farmakodynamiske virkning for voksne, men ikke klarlagt for børn (se produktresuméet forandexanet 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 et specifikt prokoagulant middel, som f.eks. protrombinkomplekskoncentrat (PCC), aktiveret protrombinkomplekskoncentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa), overvejes. Der er imidlertid på nuværende tidspunkt yderst begrænsede erfaringer med brug af disse lægemidler hos 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 aminocaprinsyre 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 LE 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 afvigelse 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 nonCNS-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 %; interkvartil 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 nonCNS-emboli	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
Apopleksi, systemisk nonCNS-emboli og vaskulær død	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Apopleksi, systemisk nonCNS-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 nonCNS-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 atrieflimrena)		
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
Intrakraniell 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 CHADS2-score var 1,9 og HAS-BLED-scoren var 2,0 i XANTUS sammenholdt med en gennemsnitlig CHADS2- og HAS-BLED-score på henholdsvis 3,5 og 2,8 i ROCKET AF. Alvorlige blødninger sås med en hyppighed på 2,1 pr. 100 patientår. Blødning resulterende i død blev rapporteret med en hyppighed på 0,2 pr. 100 patientår og intrakraniell 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 intrakraniell 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 attack, 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 (dobbel 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 henholdsvis 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) og 167 (24,0 %) patienter i gruppe 1, gruppe 2 og gruppe 3 (henholdsvis HR 0,59; 95 % KI 0,47 - 0,76; p<0,001 og HR 0,63; 95 % KI 0,50 - 0,80; p<0,001). Det sekundære endepunkt (sammensat af kardiovaskulære hændelser, CV-død, myokardieinfarkt [MI] eller apopleksi) forekom hos henholdsvis 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) og 36 (5,2 %) patienter i gruppe 1, gruppe 2 og gruppe 3. Hvert behandlingsprogram med rivaroxaban viste en signifikant reduktion af klinisk signifikante blødningshændelser sammenlignet med behandlingsprogrammet med VKA hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren, som gennemgik en PCI med indsat stent. Det primære formål ved PIONEER AF-PCI var at vurdere sikkerheden. Data for virkningen (inklusive tromboemboliske hændelser) hos denne patientgruppe er begrænsede.

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

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

I Einstein DVT blev 3.449 patienter med akut DVT undersøgt for behandling af DVT og forebyggelse af recidiverende DVT og LE (patienter med symptomatisk LE 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 LE blev 4.832 patienter med akut LE undersøgt for behandling af LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE. Behandlingsvarigheden var 3, 6 eller 12 måneder afhængigt af investigators kliniske vurdering.

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

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

I Einstein Extension undersøgtes 1.197 patienter med DVT eller LE med hensyn til forebyggelse af recidiverende DVT og LE. Behandlingsvarigheden var yderligere 6-12 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, LE og Extension benyttede samme på forhånd fastsatte primære og sekundære effektendepunkter. Det primære effektendepunkt var symptomatisk recidiverende VTE defineret som sammensat af recidiverende DVT med dødelig eller ikke-dødelig LE. Det sekundære effektendepunkt var sammensat af recidiverende DVT, ikke-dødelig LE og død uanset årsag.

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

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

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 tertiel 0,69 (95 % KI: 0,35-1,35).

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

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

Studiepopulation	3.449 patienter med symptomatisk akut dyb venetrombose	
Terapeutisk dosis og varighed	Rivaroxabana) 3, 6 eller 12 måneder N=1.731	Enoxaparin/VKAb) 3, 6 eller 12 måneder N=1.718
Symptomatisk recidiverende VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Symptomatisk recidiverende LE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Symptomatisk recidiverende DVT	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Symptomatisk LE og DVT	1 (0,1%)	0
Dødelig LE/død hvor LE ikke kan udelukkes	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Større eller klinisk relevant mindre blødning	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Større blødning	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg to gange 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 LE-studiet (se tabel 7) blev rivaroxaban påvist at være non-inferiørt sammenlignet med enoxaparin/VKA med hensyn til det primære effektendepunkt ($p=0,0026$ (test for non-inferioritet); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)). Den forudspecificerede kliniske nettofordel (primært effektendepunkt plus større blødning) blev indberettet med en HR på 0,849 (95 % KI: 0,633-1,139), nominel p-værdi $p=0,275$). INR-værdierne var 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 ter til (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 LE

Studiepopulation	4.832 patienter med akut symptomatisk LE	
Terapeutisk dosis og varighed	Rivaroxabana) 3, 6 eller 12 måneder N=2.419	Enoxaparin/VKAb) 3, 6 eller 12 måneder N=2.413
Symptomatisk recidiverende VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Symptomatisk recidiverende LE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Symptomatisk recidiverende DVT	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Symptomatisk LE og DVT	0	2 (<0,1%)
Dødelig LE/Død hvor LE ikke kan udelukkes	11 (0,5%)	7 (0,3%)

Større eller mindre klinisk relevant blødning	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Større blødning	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg to gange 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 LE-studierne (se tabel 8).

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

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

a) Rivaroxaban 15 mg to gange 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), nominal p -værdi $p=0,0244$).

I studiet Einstein Extension (se tabel 9) viste rivaroxaban sig superior 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	Rivaroxabana) 6 eller 12 måneder N = 602	Placebo 6 eller 12 måneder N = 594
Symptomatisk recidiverende VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symptomatisk recidiverende LE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symptomatisk recidiverende DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Dødelig LE eller død, hvor LE ikke kan udelukkes	1 (0,2 %)	1

		(0,2 %)
Større blødninger	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinisk relevant mindre blødning	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a Rivaroxaban 20 mg én gang 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 sammenlignet 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 LE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatisk recidiverende DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Dødelig LE/død hvor LE ikke kan udelukkes	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symptomatisk recidiverende VTE, MI, apopleksi eller non-CNS systemisk emboli	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Større blødning	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinisk relevant mindre blødning	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symptomatisk recidiverende VTE eller større blødning (kliniske nettofordel)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* $p < 0,001$ (superioritet) rivaroxaban 20 mg 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-interventionskohortestudie (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 intrakraniell 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 LE (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 i 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 virkningsudfald)	4 (1,2 %, 95 % CI 0,4 % - 3,0 %)	5 (3,0 %, 95 % CI 1,2 % - 6,6 %)
Sammensat: Symptomatisk recidiverende VTE + asymptomatisk forværring ved gentagen billeddiagnostik	5 (1,5 %, 95 % CI 0,6 % - 3,4 %)	6 (3,6 %, 95 % CI 1,6 % - 7,6 %)
Sammensat: Symptomatisk recidiverende VTE + asymptomatisk forværring + ingen ændring på gentagen billeddiagnostik	21 (6,3 %, 95 % CI 4,0 % - 9,2 %)	19 (11,5 %, 95 % CI 7,3 % - 17,4 %)
Normalisering på gentagen billeddiagnostik	128 (38,2 %, 95 % CI 33,0 % - 43,5 %)	43 (26,1 %, 95 % CI 19,8 % - 33,0%)
Sammensat: Symptomatisk recidiverende VTE + større blødning (netto klinisk fordel)	4 (1,2 %, 95 % CI 0,4 % - 3,0 %)	7 (4,2 %, 95 % CI 2,0 % - 8,4 %)
Dødelig eller ikke-dødelig lungeemboli	1 (0,3 %, 95 % CI 0,0 % - 1,6 %)	1 (0,6 %, 95 % CI 0,0 % - 3,1 %)

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

Tabel 12: Sikkerhedsresultater ved slutningen af den primære behandlingsperiode

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

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

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

Højrisikopatienter med tredobbelt positiv antifosfolipidsyndrom

I et åbent, investigator-sponseret, randomiseret multicenterstudie med blindet bedømmelse af endepunkter blev rivaroxaban sammenlignet med warfarin hos patienter med tidligere trombose, der var diagnosticerede med antifosfolipidsyndrom, og som havde høj risiko for tromboemboliske

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

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Svariya 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 for mavesækken undgås, da dette kan medføre reduceret absorption og relateret rivaroxaban-eksponering.

Bioækvivalens blev påvist for smeltefilmformuleringen sammenlignet med tabletten ved 10 mg dosis i fastende tilstand samt for 20 mg dosis i ernæringstilstand.

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 biotilgængelighed 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 makes 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 Vss er cirka 50 liter.

Pædiatrisk population

In vitro-data indikerer ikke relevante forskelle i rivaroxabans plasmaproteinbinding hos børn på tværs af forskellige aldersgrupper og sammenlignet med voksne. Der foreligger ingen farmakokinetiske data efter intravenøs administration af rivaroxaban til børn. Vss, estimeret via populationsfarmakokinetisk modellering hos børn (aldersinterval 0 til < 18 år) efter oral administration af rivaroxaban afhænger af legemsvægten, og kan beskrives med en allometrisk funktion, med et gennemsnit på 113 l for en person med en legemsvægt på 82,8 kg.

Biotransformation og elimination

Hos voksne nedbrydes ca. 2/3 af den administrerede rivaroxabandosis ved metabolisering, hvoraf halvdelen udskilles med urinen og den anden halvdel med fæces. Den sidste tredjedel af den administrerede dosis udskilles uændret i urinen, fortrinsvis via aktiv renal sekretion. Rivaroxaban metaboliseres via CYP3A4, CYP2J2 og CYP-uafhængige mekanismer. Biotransformationen finder hovedsageligt sted ved oxidativ nedbrydning af morfolindelen og hydrolyse af amidbindingerne. In vitro-undersøgelser har vist, at rivaroxaban er et substrat for transportproteinerne P-gp (P-glycoprotein) og Bcrp (brystcancer-resistensprotein). Uændret rivaroxaban er det vigtigste stof i humant plasma, idet der ikke forefindes nogen væsentlige eller aktive cirkulerende metabolitter. Rivaroxaban har en systemisk clearance på omkring 10 l/timer, og kan således klassificeres som et lægemiddel med lav clearance. Efter administration af 1 mg intravenøst er halveringstiden for elimination ca. 4,5 timer. Efter oral administration begrænses eliminationen af absorptionshastigheden. Eliminationen af rivaroxaban fra plasma foregår med terminale halveringstider på 5-9 timer hos unge voksne 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 let nedsat leverfunktion (klassificeret som Child-Pugh-score A) sås der kun mindre ændringer i rivaroxabans farmakokinetik (gennemsnitlig stigning i AUC for rivaroxaban på 1,2 gange), hvilket næsten er sammenligneligt med den tilsvarende raske kontrolgruppe. Hos cirrosepatienter med moderat nedsat leverfunktion (klassificeret som Child-Pugh-score B) steg det gennemsnitlige AUC for rivaroxaban signifikant med 2,3 gange sammenlignet med raske frivillige. Ubunden AUC var øget med en faktor 2,6. Disse patienter havde også nedsat renal elimination af rivaroxaban i lighed med patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Der foreligger ikke data om patienter med svært nedsat leverfunktion.

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

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

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 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 dialyserbart. Rivaroxaban bør ikke anvendes til patienter med en kreatininclearance på < 15 ml/min. Svært skal bruges med forsigtighed til patienter med en kreatininclearance på 15 - 29 ml/min (se pkt. 4.4).

Der foreligger ingen kliniske data hos børn i alderen 1 år eller ældre med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 50 ml/min/1,73 m²).

Farmakokinetiske data for patienter

Hos patienter, der fik rivaroxaban 20 mg én gang dagligt til behandling af akut dyb venetrombose (DVT), var den geometriske middelsoncentration (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 Emax-model. Den lineære interceptmodel beskrev generelt data bedre for PT. Hældningen varierede betydeligt afhængig af de forskellige anvendte PT-reagenser. Når der blev anvendt Neoplastin PT, var baseline PT omkring 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 Hjælpemidler

Mikrokrystallinsk cellulose
Hypromellose
Povidon K30
Macrogolglycerolhydroxystearat
Natriumlaurylsulfat
Sucralose
Maltodextrin
Rødt jernoxid
Pebermyntearoma
Triethylcitrat
Glycerol

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

2 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Produktet skal opbevares i den originale emballage, og dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser med hensyn til temperatur.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hver orodispergerbar film er pakket i en 4-lags laminatpakning (dvs. papir/PET/Alu/PE-pose).

Pakningsstørrelse

10 orodispergerbar film
30 orodispergerbar film

Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Ubrugt lægemiddel eller affaldsmateriale skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale krav.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PGF Pharma International d.o.o.

Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Kroatien

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1994/005
EU/1/25/1994/006

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF

Dato for første markedsføringstilladelse: 21. november 2025

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG(E) 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(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

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

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Østrig

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er underlagt receptpligt med begrænsninger (se bilag I: Produktresumé, afsnit 4.2)

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 (MAH) skal udføre de krævede farmakovigilansaktiviteter og interventioner som beskrevet i den godkendte risikostyringsplan (RMP) præsenteret i modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen samt i eventuelle efterfølgende godkendte opdateringer af RMP'en

En opdateret risikostyringsplan (RMP) skal indsendes:

- Efter anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA);
- Når risikostyringssystemet ændres, især som følge af nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i nytte-/risikoforholdet, eller som følge af opnåelsen af en vigtig milepæl inden for farmakovigilans eller risikominimering.

Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

Indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) skal forud for lanceringen udlevere en informationspakke målrettet alle læger, der forventes at ordinere/anvende Svariya. Informationspakken har til formål at øge opmærksomheden omkring den potentielle risiko for blødning under behandling med Svariya samt give vejledning i, hvordan denne risiko håndteres. Informationspakken til læger skal indeholde:

- Produktresumé
- Vejledning til ordinerende læger
- Patientadvarselkort [Tekst inkluderet i bilag III]

Indehaveren af markedsføringstilladelsen (MAH) skal aftale indhold og format af vejledningen til ordinerende læger samt en kommunikationsplan med den nationale kompetente myndighed i hver medlemsstat, før informationspakken distribueres i det pågældende territorium. Vejledningen til ordinerende læger skal indeholde følgende centrale sikkerhedsbudskaber:

- Oplysninger om patientgrupper med potentielt øget risiko for blødning
- Anbefalinger om dosisreduktion hos risikopatienter

- Vejledning om skift til eller fra behandling med rivaroxaban
- Behovet for indtagelse af 15 mg og 20 mg sammen med mad
- Håndtering af overdosering
- Anvendelse af koagulationstests og fortolkning heraf
- At alle patienter skal informeres om:
 - Tegn eller symptomer på blødning, og hvornår der skal søges lægehjælp
 - Vigtigheden af at overholde behandlingen
 - Behovet for at tage 15 mg og 20 mg sammen med mad
 - Nødvendigheden af altid at bære Patientadvarselskortet, som er inkluderet i hver pakning
 - Behovet for at informere sundhedspersonale om, at de tager Svarya, hvis de skal opereres eller gennemgå en invasiv procedure

MAH skal desuden sikre, at der medfølger et Patientadvarselskort i hver lægemiddelpakning, hvis tekst fremgår af bilag III.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
YDRE EMBALLAGE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Svariya 10 mg orodispergerbar film

Rivaroxaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver orodispergerbar film indeholder 10 mg rivaroxaban.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder macrogolglycerolhydroxystearat. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

orodispergerbar film

10 orodispergerbar film

30 orodispergerbar film

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral brug

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

Keep out of the sight and reach of children

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Opbevares utilgængeligt for børn.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Produktet skal opbevares i den originale emballage.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Kroatien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1994/001
EU/1/25/1994/002

13. BATCHNUMMER <, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

LOT

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Svariya 10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

2D-stregkode med unik identifikationskode inkluderet.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE
YDRE EMBALLAGE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Svariya 10 mg orodispergerbar film

Rivaroxaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver orodispergerbar film indeholder 10 mg rivaroxaban.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder macrogolglycerolhydroxystearat. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

orodispergerbar film

10 orodispergerbar film

30 orodispergerbar film

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral brug

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

Keep out of the sight and reach of children

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Opbevares utilgængeligt for børn.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Produktet skal opbevares i den originale emballage.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Kroatien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1994/003
EU/1/25/1994/004

13. BATCHNUMMER <, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

LOT

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Svariya 10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

2D-stregkode med unik identifikationskode inkluderet.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Svariya 20 mg Orodispergerbar film

Rivaroxaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver Orodispergerbar film indeholder 10 mg rivaroxaban.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder macrogolglycerolhydroxystearat. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Orodispergerbar film

10 Orodispergerbar film

30 Orodispergerbar film

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral brug

**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

Produktet skal opbevares i den originale emballage.

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Kroatien

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/25/1994/005
EU/1/25/1994/006

13. BATCHNUMMER <, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

LOT

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Svariya 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

2D-stregkode med unik identifikationskode inkluderet.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINIMUMSOPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ BLISTERPAKNINGER ELLER STRIPS

POSER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Svariya 10 mg Orodyspergerbar film

Rivaroxaban

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PGF Pharma International d.o.o.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

LOT

5. ANDET

Pil her

Oral brug

Hver orodyspergerbar film indeholder 10 mg rivaroxaban.

MINIMUMSOPPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ BLISTERPAKNINGER ELLER STRIPS

POSER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Svariya 15 mg Orodispergerbar film

Rivaroxaban

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PGF Pharma International d.o.o.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

LOT

5. ANDET

Pil her

Oral brug

Hver orodispergerbar film indeholder 15 mg rivaroxaban.

MINIMUMSOPLYSNINGER, DER SKAL ANFØRES PÅ BLISTERPAKNINGER ELLER STRIPS

POSER

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Svariya 20 mg Orodispergerbar film

Rivaroxaban

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

PGF Pharma International d.o.o.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER<, DONATIONS- OG PRODUKTKODER>

LOT

5. ANDET

Pil her

Oral brug

Hver orodispergerbar film indeholder 20 mg rivaroxaban.

B. INDLÆGSSEDDEL

PATIENTINFORMATIONSKORT

[Svariya 10 mg / 15 mg / 20 mg Orodispersgerbar film]

Patientadvarselkort

Shilpa (logo)

Svariya 10 mg (sæt kryds i feltet ud for den ordinerede dosis)

Svariya 15 mg (sæt kryds i feltet ud for den ordinerede dosis)

Svariya 20 mg (sæt kryds i feltet ud for den ordinerede dosis)

♦ Hav altid dette kort på dig

♦ Vis dette kort til alle læger eller tandlæger inden behandlingen

Jeg er i antikoagulationsbehandling med Svariya (rivaroxaban)

Navn:

Adresse:

Fødselsdato:

Vægt:

Andre lægemidler/sygdomme:

I nødstilfælde bedes følgende kontaktes:

Lægens navn:

Lægens telefonnummer:

Lægens stempel:

Kontakt også:

Navn:

Telefonnummer:

Forhold:

Oplysninger til sundhedspersonale:

♦ INR-værdier bør ikke anvendes, da de ikke er et pålideligt mål for Svariyas antikoagulerende virkning.

Hvad skal jeg vide om Svariya?

♦ Svariya fortynder blodet, hvilket forhindrer dannelsen af farlige blodpropper.

♦ Svariya skal tages nøjagtigt som foreskrevet af din læge. For at sikre optimal beskyttelse mod blodpropper må du **aldrig springe en dosis over**.

♦ Du må ikke stoppe med at tage Svariya uden først at tale med din læge, da din risiko for blodpropper kan øges.

♦ Fortæl din læge om andre lægemidler, du tager i øjeblikket, har taget for nylig eller har til hensigt at begynde at tage, inden du starter med Svariya.

♦ Fortæl din læge, at du tager Svariya, inden du skal opereres eller gennemgå en invasiv procedure.

Hvornår skal jeg søge råd hos min læge?

Når du tager et blodfortyndende middel som Svariya, er det vigtigt at være opmærksom på de mulige bivirkninger. Blødning er den mest almindelige bivirkning. Begynd ikke at tage Svariya, hvis du ved, at du har risiko for blødning, uden først at have drøftet dette med din læge. Fortæl straks din læge, hvis du har tegn eller symptomer på blødning, såsom følgende:

♦ smerter

♦ hævelse eller ubehag

♦ hovedpine, svimmelhed eller svaghed

♦ usædvanlige blå mærker, næseblod, blødende tandkød, sår, der tager lang tid at stoppe

♦ menstruation eller vaginal blødning, der er kraftigere end normalt

♦ blod i urinen, som kan være lyserødt eller brunt, rødt eller sort afføring

♦ opkastning af blod eller opkastning af blod eller materiale, der ligner kaffegrums

Hvordan tager jeg Svariya?

♦ For at sikre optimal beskyttelse kan Svariya

- 10 mg kan tages med eller uden mad

- 15 mg skal tages sammen med mad

- 20 mg skal tages sammen med mad

Indlægsseddel: Information til brugeren

Svariya 10 mg Orodispergerbar film 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.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

Svariya 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.

Svariya 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 Svariya

Tag ikke Svariya

- hvis du er allergisk over for rivaroxaban eller et af de øvrige indholdsstoffer i Svariya (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 Svariya , og fortæl det til din læge, hvis noget af ovenstående gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Svariya .

Vær ekstra forsigtig med at tage Svariya

- 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 Svariya ”)
- 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 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 lægen har vurderet, at dit blodtryk er ustabil, eller der er planlagt en anden behandling eller operation for at fjerne blodproppen i dine lunger.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til lægen, før du tager Svariya . 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 Svariya 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 Svariya 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

Svariya 10 mg tabletter 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 Svariya

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 bakterieinfektioner (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 Svariya , da Svariya s 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 Svariya , da Svariya s virkning kan blive nedsat. Lægen vil beslutte, om du skal behandles med Svariya , og om du skal overvåges nøje.

Graviditet og amning

Tag ikke Svariya , hvis du er gravid eller ammer. Hvis der er mulighed for, at du kan blive gravid, skal du bruge effektiv prævention, mens du tager Svariya . 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

Svariya kan medføre svimmelhed (almindelig bivirkning) eller besvimelse (ikke almindelig bivirkning) (se punkt 4 ”Bivirkninger”). Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du oplever disse symptomer.

Svariya 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. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Svariya

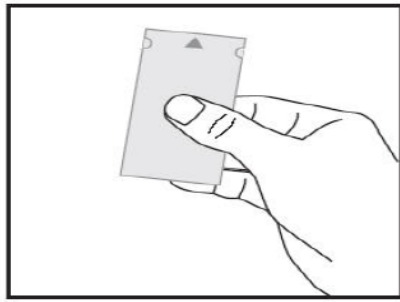
Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Svariya 10 mg orodispergerbar filmer til oral brug og kan tages med eller uden mad og også med eller uden vand. Lad tabletten opløses i munden, før du sluger den med spyt.

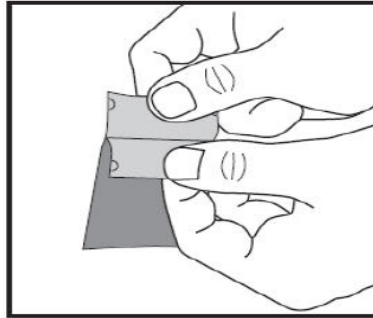
Instruktioner til håndtering af Svariya

Vigtigt: Undgå at håndtere den orodispergerbar film med våde hænder.

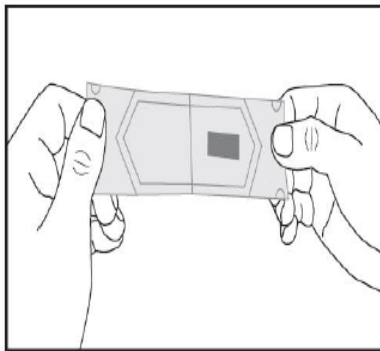
- a) Tag en pose, find pilemarkeringen på en af de korte sider, og hold posen med denne side opad.



- b) Træk forsigtigt begge dele af posen fra hinanden ved pilemarkeringen. Nu kan du holde hver del mellem tommelfingeren og pegefingeren med en hånd til hver del.



- c) Riv forsigtigt begge dele af posen i modsatte retninger, indtil de er adskilt. Den orodispergerbar film er nu synlig og placeret på en af de adskilte posedelene.



- d) Tag den orodispergerbar film med tørre fingre ud af posen og læg den direkte på tungen i munden. Den opløses hurtigt, så den let kan sluges.



Den orodispergerbar film skal placeres i munden, på tungen. Din mund skal være tom, og dine fingre skal være tørre, før du placerer den orodispergerbar film på tungen. Den skal tages straks, når posen er åbnet.

Hvor meget skal du tage

- For at forebygge blodpropper i venerne efter en hofte- eller knæalloplastikoperation
Den anbefalede dosis er én Svariya 10 mg orodispergerbar film én gang dagligt.
- Til behandling af blodpropper i venerne i benene og blodpropper i lungernes blodkar og til forebyggelse af, at blodpropper opstår igen

Efter mindst 6 måneders behandling af blodpropper er den anbefalede dosis enten en 10 mg orodispergerbar film én gang dagligt eller en 20 mg orodispergerbar film én gang dagligt. Din læge har ordineret Svariya 10 mg orodispergerbar film én gang dagligt.

Svariya 10 mg orodispergerbar film kan tages med eller uden mad.

Dosis

- Til forebyggelse af blodpropper i venerne efter hofteleds- eller knæledsalloplastik:
Den anbefalede dosis er én orodispergerbar film Svariya 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 orodispergerbar film én gang dagligt eller én 20 mg orodispergerbar film én gang dagligt. Din læge har ordineret Svariya 10 mg én gang dagligt til dig.

Tabletten skal helst synkes med vand.

Svariya kan tages sammen med eller uden mad.

Hvis du har problemer med at sluge orodispergerbar film hel, skal du tale med din læge om andre måder at tage Svariya 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 Svariya - orodispergerbar film via en mavesonde.

Dosistidspunkt

Tag orodispergerbar film hver dag, indtil lægen siger, at du skal holde op med at tage orodispergerbar film.

Forsøg at tage orodispergerbar film 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 orodispergerbar film i 5 uger.

Hvis du har fået foretaget en større knæoperation, skal du normalt tage orodispergerbar film i 2 uger.

Hvis du har taget for meget Svariya

Kontakt lægen øjeblikkeligt, hvis du har taget for mange Svariya - orodispergerbar film. Hvis du tager for meget Svariya, øges risikoen for blødning.

Hvis du har glemt at tage Svariya

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Tag den næste orodispergerbar film den efterfølgende dag, og fortsæt derefter med at tage én orodispergerbar film om dagen som normalt.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte orodispergerbar film.

Hvis du holder op med at tage Svariya

Du må ikke holde op med at tage Svariya uden først at have talt med din læge, da Svariya 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 alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Som det er tilfældet med lignende medicin, som kan nedsætte dannelsen af blodpropper, kan Svarya 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 ene side, opkast, krampeanfald, nedsat bevidsthedsniveau og narkosevirkning. En alvorlig medicinsk akuttilstand. Søg straks lægehjælp!)
- langvarig eller kraftig blødning
- usædvanlig svaghed, træthed, bleghed, svimmelhed, hovedpine, uforklarlig hævelse, åndenød, bryst smerter 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 gummerner
- 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, diarré
- 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 leverenzymmer 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 leverenzymmer 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) 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, følelseløshed eller lammelse (kompartmentsyndrom efter en blødning)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. 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 dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der er angivet på kartonen og på hver pose efter EXP. Udløbsdatoen henviser til den sidste dag i den pågældende måned.

Produktet skal opbevares i den originale emballage, og dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser med hensyn til temperatur.

Bortskaf ikke medicin via spildevand eller husholdningsaffald. Spørg din apoteker, hvordan du bortskaffer medicin, du ikke længere bruger. Disse foranstaltninger hjælper med at beskytte miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Hvad Svarya indeholder

- Det aktive stof er rivaroxaban
- De øvrige indholdsstoffer er

- MikrokrySTALLinsk cellulose, hypromellose, povidon K30, macrogolglycerolhydroxystearat, natriumlaurylsulfat, sucralose, maltodextrin, rødt jernoxid, pebermyntearoma, triethylcitrat, glycerol

Hvordan Svarya ser ud, og indholdet af pakningen

Svarya 10 mg Orodispergerbar film er lyserøde, rektangulære, tynde tabletter, der opløses i munden.

Hver Orodispergerbar film er pakket i en 4-lags laminatpakning (dvs. papir/PET/Alu/PE-pose).

Pakningsstørrelse

10 Orodispergerbar film

30 Orodispergerbar film

Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og producent

Indehaver af markedsføringstilladelsen

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Kroatien

Producent

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9
9065 Ebenthal, Østrig

Denne indlægsseddel er senest revideret i

Indlægsseddel: Information til brugeren

Svariya 15 mg Orodispergerbar film

Svariya 20 mg Orodispergerbar film
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.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

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

1. Virkning og anvendelse

Svariya 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.

Svariya 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 Svariya

Tag ikke Svariya

- hvis du er allergisk over for rivaroxaban eller et af de øvrige indholdsstoffer i Svariya (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 Svariya, og fortæl det til din læge, hvis noget af ovenstående gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Svariya.

Vær ekstra forsigtig med at tage Svariya

- 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 Svariya ”)
 - 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 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 lægen har vurderet, at dit blodtryk er ustabil, eller der er planlagt en anden behandling eller operation for at fjerne blodproppen i dine lunger.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til lægen, før du tager Svariya . 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 Svariya 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 Svariya 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

Svariya Orodispersgerbar film anbefales ikke til børn med en kropsvægt under 30 kg.

Der er ikke tilstrækkelig information om brugen af Svariya til børn og unge i forbindelse med indikationer til voksne.

Brug af anden medicin sammen med Svariya

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 bakterieinfektioner (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 Svariya , da Svariya s 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 Svariya , da Svariya s virkning kan blive nedsat. Lægen vil beslutte, om du skal behandles med Svariya , og om du skal overvåges nøje.

Graviditet og amning

Tag ikke Svariya , hvis du er gravid eller ammer. Hvis der er mulighed for, at du kan blive gravid, skal du bruge effektiv prævention, mens du tager Svariya . 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

Svariya kan medføre svimmelhed (almindelig bivirkning) eller besvimelse (ikke almindelig bivirkning) (se punkt 4 ”Bivirkninger”). Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du oplever disse symptomer.

Svariya indeholder lactose og natrium

Macrogolglycerolhydroxystearat kan forårsage mavebesvær og diarré

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

3. Sådan skal du tage Svariya

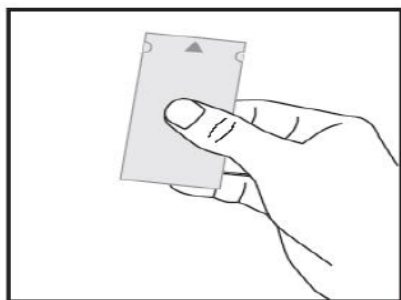
Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Svariya 15 mg og 20 mg Orodispergerbar film er til oral brug og skal tages sammen med mad og med eller uden vand. Lad tabletten opløses i munden, før du sluger den med spyt.

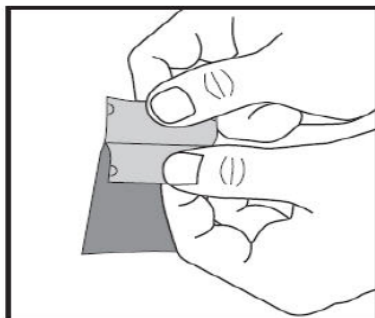
Instruktioner til håndtering af Svariya

Vigtigt: Undgå at håndtere den Orodispergerbar film med våde hænder.

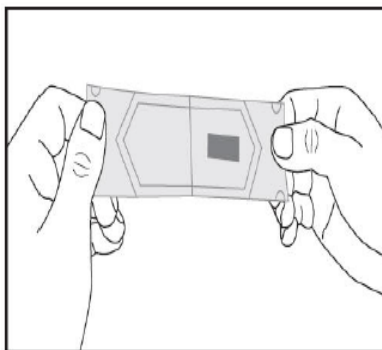
- a) Tag en pose, find pilemarkeringen på en af de korte sider, og hold posen med denne side opad.



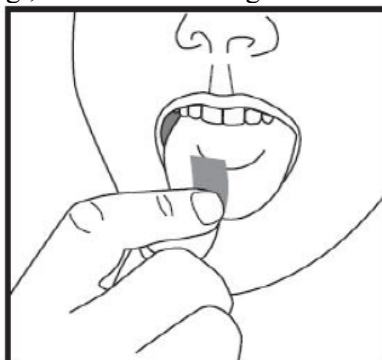
- b) Træk forsigtigt begge dele af posen fra hinanden ved pilemarkeringen. Nu kan du holde hver del mellem tommelfingeren og pegefingern med en hånd til hver del.



- c) Riv forsigtigt begge dele af posen i modsatte retninger, indtil de er adskilt. Den Orodyspergerbar film er nu synlig og placeret på en af de adskilte posedelene.



- d) Tag den Orodyspergerbar film med tørre fingre ud af posen og læg den direkte på tungen i munden. Den opløses hurtigt, så den let kan sluges.



Den Orodyspergerbar film skal placeres i munden, på tungen. Din mund skal være tom, og dine fingre skal være tørre, før du placerer den Orodyspergerbar film på tungen. Den skal tages straks efter, at posen er åbnet.

Hvis du har problemer med at sluge tabletten hel, skal du tale med din læge om andre måder at tage Svariya på. Orodispergerbar film kan knuses og blandes med vand eller æblemos, umiddelbart før du tager den.

Hvor meget skal du tage

Dosis

- Til forebyggelse af blodpropper i venerne efter hofteleds- eller knæledsalloplastik:
Den anbefalede dosis er én Orodispergerbar film Svariya 10 mg én gang dagligt.
Såfremt du har nyreproblemer, kan dosis nedsættes til én 15 mg- Orodispergerbar film Svariya 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 Orodispergerbar film Svariya 15 mg én gang dagligt (eller en Orodispergerbar film Svariya 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:
Efter mindst 6 måneders behandling mod blodpropper er den anbefalede dosis enten én 10 mg Orodispergerbar film én gang dagligt eller én 20 mg tablet én gang dagligt. Din læge har ordineret Svariya 10 mg én gang dagligt til dig.

Børn og unge

Dosis af Svariya 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 **Svariya 15 mg** én gang dagligt.
- Den anbefalede dosis til børn og unge med en **legemsvægt på 50 kg** eller derover er en tablet **Svariya 20 mg** én gang dagligt.

Tag hver Svariya -dosis med væske under et måltid (f.eks. vand eller juice). Tag Orodispergerbar film 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 Svariya -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 Svariya -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 Svariya granulat til oral suspension.

Til børn og unge, som ikke er i stand til at sluge tabletterne hele, bør der anvendes Svariya granulat til oral suspension.

Hvis den orale suspension ikke er tilgængelig, kan Svariya - Orodispergerbar film 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 Svariya - Orodispergerbar film via en mavesonde.

Hvis du spytter dosen ud eller kaster op

- mindre end 30 minutter efter, at du har taget Svariya , skal du tage en ny dosis.
- mere end 30 minutter efter, at du har taget Svariya , må du ikke tage en ny dosis. I så fald skal du tage den næste Svariya -dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Kontakt lægen, hvis du gentagne gange spytter dosen ud eller kaster op, efter du har taget Svariya

Dosistidspunkt

Tag Orodispergerbar film hver dag, indtil lægen siger, at du skal holde op med at tage Orodispergerbar film. Forsøg at tage Orodispergerbar film 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 Svariya på de tidspunkter, som lægen fortæller dig.

Hvis du har taget for meget Svariya

- Voksne, børn og unge:
Såfremt du tager én 20 mg- Orodispergerbar film eller én 15 mg- Orodispergerbar film 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 Orodispergerbar film om dagen som normalt.
- Voksne:
Såfremt du tager én 15 mg- Orodispergerbar film 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-Orodispergerbar film 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- Orodispergerbar film to gange dagligt

Hvis du har glemt at tage Svariya

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Tag den næste Orodispergerbar film 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 Orodispergerbar film.

Hvis du holder op med at tage Svariya

Du må ikke holde op med at tage Svariya uden først at have talt med din læge, da Svariya 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 alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Som det er tilfældet med lignende medicin, som kan nedsætte dannelsen af blodpropper, kan Svariya 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, brystmerter 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, diarré
- 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 leverenzzymer 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 leverenzzymer 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 leukocyter, 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 apotekspersonalet. 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 dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke dette lægemiddel efter den udløbsdato, der er angivet på kartonen og på hver pose efter EXP. Udløbsdatoen henviser til den sidste dag i den pågældende måned.

Produktet skal opbevares i den originale emballage, og dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser med hensyn til temperatur.

Bortskaf ikke medicin via spildevand eller husholdningsaffald. Spørg din apoteker, hvordan du bortskaffer medicin, du ikke længere bruger. Disse foranstaltninger hjælper med at beskytte miljøet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Hvad Svarya indeholder

- Det aktive stof er rivaroxaban
- De øvrige indholdsstoffer er
- MikrokrySTALLinsk cellulose, hypromellose, povidon K30, macrogolglycerolhydroxystearat, natriumlaurylsulfat, sucralose, maltodextrin, rødt jernoxid, pebermyntearoma, triethylcitrat, glycerol

Hvordan Svarya ser ud, og indholdet af pakningen

Svarya 10 mg Orod dispergerbar film er lyserøde, rektangulære, tynde tabletter, der opløses i munden.

Hver Orod dispergerbar film er pakket i en 4-lags laminatpakning (dvs. papir/PET/Alu/PE-pose).

Pakningsstørrelse

10 Orod dispergerbar film

30 Orod dispergerbar film

Ikke alle pakningsstørrelser markedsføres nødvendigvis.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og producent

Indehaver af markedsføringstilladelsen

PGF Pharma International d.o.o.
Ulica Roberta Frangeša Mihanovića 9
10110 Zagreb
Kroatien
Producent

APIS Labor GmbH
Resslstraße 9

9065 Ebenthal, Østrig

Denne indlægsseddel er senest revideret i

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.