

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xarelto 2,5 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg rivaroxaban.

### Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 33,92 mg laktos (som monohydrat) se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Ljusbula, runda bikonvexa tabletter (6 mm diameter, 9 mm krökningsradie) märkta med BAYER-korset på en sida och "2,5" och en triangel på den andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Xarelto, i kombination med enbart acetylsalicylsyra eller med acetylsalicylsyra och klopidogrel eller tiklopidin, är avsett för att förebygga aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter efter ett akut koronarsyndrom (AKS) med förhöjda hjärtmarkörer (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.1).

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Den rekommenderade dosen är 2,5 mg två gånger dagligen.

Patienterna ska också ta en daglig dos om 75–100 mg acetylsalicylsyra eller en daglig dos om 75–100 mg acetylsalicylsyra i tillägg till antingen en daglig dos om 75 mg klopidogrel eller en vanlig daglig dos av tiklopidin.

Behandlingen ska regelbundet utvärderas för varje enskild patient och risken för ischemiska händelser vägas mot blödningsrisken. Förlängning av behandlingen längre än 12 månader ska göras efter individuell bedömning av varje patient, eftersom erfarenheten av mer än 24 månaders behandling är begränsad (se avsnitt 5.1).

Behandling med Xarelto ska påbörjas så snart som möjligt efter stabilisering av AKS-händelsen (inklusive revaskulariseringsingrepp); tidigast 24 timmar efter inläggning på sjukhus och vid den tidpunkt då parenteral antikoagulationsbehandling normalt skulle avslutas.

Om en dos glöms ska patienten fortsätta med den rekommenderade dosen vid nästa planerade tidpunkt. Dosen ska inte fördubblas för att kompensera för en glömd dos.

#### *Byte från vitamin K-antagonister (VKA) till Xarelto*

Då patienter byter från VKA till Xarelto kommer INR-värdet (internationellt normaliserat ratio) att vara falskt förhöjt efter intag av Xarelto. INR är inte en valid metod för att bestämma den antikoagulatoriska effekten av Xarelto och ska därför inte användas (se avsnitt 4.5).

#### *Byte från Xarelto till vitamin K-antagonister (VKA)*

Det finns en risk för otillräcklig antikoagulation vid byte från Xarelto till VKA. Kontinuerlig adekvat antikoagulation måste säkerställas vid varje byte till ett alternativt antikoagulantium. Det bör noteras att Xarelto kan bidra till ett förhöjt INR-värde.

Hos patienter som byter från Xarelto till VKA ska VKA ges samtidigt tills  $INR \geq 2,0$ . Under de två första dagarna av övergångsperioden ska vanlig startdosering av VKA ges, följd av VKA-dosering baserat på INR-bestämning. Så länge patienten står på både Xarelto och VKA bör INR inte testas tidigare än 24 timmar efter den föregående dosen av Xarelto, men före nästa dos. När behandling med Xarelto har avslutats kan INR bestämmas med tillförlitlighet minst 24 timmar efter den sista dosen (se avsnitt 4.5 och 5.2).

#### *Byte från parenterala antikoagulantia till Xarelto*

För patienter som står på parenterala antikoagulantia, upphör med parenterala antikoagulantia och börja med Xarelto 0-2 timmar före nästa planerade dos av det parenterala läkemedlet (t.ex. lågmolekylärt heparin), eller samtidigt som en kontinuerlig administrering av parenteralt läkemedel sätts ut (t.ex. intravenöst ofraktionerat heparin).

#### *Byte från Xarelto till parenterala antikoagulantia*

Den första dosen av parenteralt antikoagulantium ges vid den tidpunkt då nästa dos Xarelto skulle ha tagits.

### Särskilda patientgrupper

#### *Nedsatt njurfunktion*

Begränsade kliniska data från patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) tyder på att plasmakoncentrationen av rivaroxaban är signifikant förhöjd. Xarelto ska således användas med försiktighet hos dessa patienter. Användning hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt (kreatininclearance 50–80 ml/min) eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–49 ml/min) (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Xarelto är kontraindicerat hos patienter med leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk, inkluderande cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 4.3 och 5.2).

#### *Äldre*

Ingen dosjustering (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Kroppsvikt*

Ingen dosjustering (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### *Kön*

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Xarelto för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Xarelto rekommenderas därför inte till barn under 18 års ålder.

### Administreringssätt

För oralt bruk.

Xarelto kan tas med eller utan mat (se avsnitt 4.5 och 5.2).

För patienter som inte kan svälja hela tabletter kan Xarelto-tabletten krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis före användning och administreras oralt.

Den krossade Xarelto-tabletten kan också ges via magsond efter att man försäkrat sig om att sondens placering i magsäcken är korrekt. Den krossade tabletten ska administreras i en liten mängd vatten via en magsond varefter sonden ska spolras med vatten (se avsnitt 5.2).

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiv, kliniskt signifikant blödning.

Organskada eller tillstånd, som anses utgöra en ökad risk för större blödning. Detta kan omfatta pågående eller nyliga ulcerationer i magtarmkanalen, förekomst av maligna tumörer med hög blödningsrisk, nyliga hjärn- eller ryggradsskador, nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi, nyligen genomgången intrakraniell blödning, kända eller misstänkta esofagusvaricer, arteriovenösa missbildningar, vaskulära aneurysm eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar.

Samtidig behandling med andra antikoagulantia, t.ex. ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (enoxaparin, dalteparin etc), heparinderivat (fondaparinux etc), orala antikoagulantia (warfarin, dabigatranetexilat, apixaban etc), förutom vid byte av antikoagulationsbehandling under speciella omständigheter (se avsnitt 4.2) eller när UFH ges i doser som krävs för att hålla en central ven- eller artärkateter öppen (se avsnitt 4.5).

Samtidig behandling av AKS i kombination med trombocyt aggregationshämmande behandling hos patienter med tidigare stroke eller en transitorisk ischemisk attack (TIA) (se avsnitt 4.4).

Leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk inklusive cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 5.2).

Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

### 4.4 Varningar och försiktighet

Effekt och säkerhet av Xarelto har undersökts i kombination med de trombocyt aggregationshämmande medlen acetylsalicylsyra och klopidogrel/tiklopidin. Behandling i kombination med andra trombocyt aggregationshämmande medel, t.ex. prasugrel eller tikagrelor har inte undersökts och rekommenderas ej.

Klinisk uppföljning i enlighet med praxis för antikoagulantibehandling rekommenderas under hela behandlingsperioden.

#### Blödningsrisk

Liksom för andra antikoagulantia bör patienter som tar Xarelto observeras noggrant med avseende på tecken på blödning. Vid tillstånd med ökad blödningsrisk bör Xarelto användas med försiktighet. Administrering av Xarelto bör avbrytas om svår blödning uppstår.

I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (d.v.s. epistaxis, gingival-, gastrointestinal- och urogenitalblödningar) och anemi mer frekvent under långtidsbehandling med rivaroxaban i kombination med enkel eller dubbel trombocyt aggregationshämmande behandling. Som tillägg till adekvat klinisk uppföljning kan sålunda laborietestning av hemoglobin/hematokrit vara av värde för att upptäcka ockult blödning, då detta bedöms vara lämpligt.

Hos flera undergrupper av patienter, som anges nedan, föreligger en ökad blödningsrisk. Således ska användning av Xarelto i kombination med dubbel trombocyt aggregationshämmande behandling hos patienter med känd ökad risk för blödning vägas mot nyttan av att förebygga aterotrombotiska händelser.

Dessutom ska dessa patienter övervakas noga för tecken och symtom på blödningskomplikationer och anemi efter att behandlingen inletts (se avsnitt 4.8).

En oförklarlig sänkning av hemoglobinvärdet eller blodtrycket bör föranleda sökning efter ett blödningsställe.

Även om behandling med rivaroxaban inte kräver rutinmässig kontroll av exponeringen, kan bestämning av rivaroxaban-nivåer med ett kalibrerat kvantitativt test för faktor Xa vara användbart i exceptionella situationer då kännedom om exponeringen för rivaroxaban kan vara till hjälp för att fatta kliniska beslut, t.ex. vid överdosering och akut kirurgi (se avsnitt 5.1 och 5.2).

#### Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) kan plasmanivåerna av rivaroxaban öka signifikant (i genomsnitt 1,6-faldigt) vilket kan leda till en ökad blödningsrisk. Xarelto ska användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15 - 29 ml/min. Användning av Xarelto hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte (se avsnitt 4.2 och 5.2). För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–49 ml/min) som samtidigt får andra läkemedel som ökar plasmakoncentrationerna av rivaroxaban ska Xarelto användas med försiktighet (se avsnitt 4.5).

#### Interaktion med andra läkemedel

Användning av Xarelto hos patienter som erhåller samtidig systemisk behandling med azol-antimykotika (såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol och posakonazol) eller HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir) rekommenderas inte. Dessa aktiva substanser är kraftiga hämmare av såväl CYP3A4 som P-gp, och kan därför öka plasmakoncentrationen av rivaroxaban i kliniskt relevant grad (i genomsnitt 2,6-faldig ökning) vilket kan medföra en ökad risk för blödning (se avsnitt 4.5).

Försiktighet bör iaktas hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som påverkar hemostasen, till exempel icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), acetylsalicylsyra eller trombocyttaggregationshämmare. För patienter i riskzonen för ulcerös gastrointestinal sjukdom kan en lämplig profylaktisk behandling övervägas (se avsnitt 4.5).

Efter akut koronarsyndrom bör patienter som får behandling med Xarelto och acetylsalicylsyra eller Xarelto och acetylsalicylsyra plus klopidogrel/tiklopidin endast få samtidig behandling med NSAID om nyttan överväger blödningsrisken.

#### Andra riskfaktorer för blödning

Liksom andra antikoagulantia rekommenderas rivaroxaban inte till patienter som har en ökad blödningsrisk, exempelvis:

- medfödda eller förvärvade blödningsrubbingar
- okontrollerad svår arteriell hypertoni
- andra gastrointestinala sjukdomar utan aktiv ulceration som kan leda till blödningskomplikationer (t.ex. inflammatorisk tarmsjukdom, esofagit, gastrit och gastroesofageal refluxsjukdom)
- vaskulär retinopati
- bronkiektasi eller anamnes på pulmonell blödning.

Xarelto bör användas med försiktighet hos patienter med AKS:

- som är > 75 år och samtidigt tar enbart acetylsalicylsyra eller acetylsalicylsyra och klopidogrel eller tiklopidin
- som har låg kroppsvikt (< 60 kg) och samtidigt tar enbart acetylsalicylsyra eller acetylsalicylsyra och klopidogrel eller tiklopidin.

#### Patienter med stroke eller TIA

Xarelto 2,5 mg är kontraindicerat för behandling av AKS hos patienter med en tidigare stroke eller TIA (se avsnitt 4.3). Ett fåtal patienter med AKS med en tidigare stroke eller TIA har studerats men de begränsade effektdata som är tillgängliga indikerar att dessa patienter inte har någon nytta av behandlingen.

### Spinal/epiduralanestesi eller punktion

När neuroaxial anestesi (spinal/epiduralanestesi) eller spinal/epiduralpunktion används löper patienter som behandlas med antikoagulantia för förebyggande av tromboemboliska komplikationer en ökad risk att utveckla ett epidural- eller spinalhematom som kan resultera i långvarig eller permanent förlamning. Risken för dessa händelser kan öka genom postoperativ användning av kvarliggande epiduralkatetrar eller samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostasen. Risken kan också öka till följd av traumatisk eller upprepade epidural- eller spinalpunktioner. Patienten bör frekvent kontrolleras avseende tecken och symtom på neurologisk försämring (t.ex. domningar eller svaghet i benen, tarm- eller blåsdysfunktion). Om neurologisk försämring noteras är det nödvändigt med snabb diagnos och behandling. Innan en neuroaxial intervention påbörjas ska läkaren överväga fördelen kontra risken hos de patienter som har en pågående behandling med antikoagulantia liksom hos de patienter som kommer att ges antikoagulantia som tromboprofylax. Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av Xarelto 2,5 mg i kombination med enbart acetylsalicylsyra eller med acetylsalicylsyra och klopidogrel eller tiklopidin i dessa situationer. För att minska potentiella risker för blödning i samband med användning av rivaroxaban under neuroaxial spinal/epiduralanestesi eller punktion, bör den farmakokinetiska profilen för rivaroxaban beaktas. Placering eller borttagning av en epiduralkateter eller lumbalpunktion lämpar sig bäst när den antikoagulerande effekten av rivaroxaban är beräknad som låg (se avsnitt 5.2). Den exakta tidpunkten för att nå tillräckligt låg antikoagulerande effekt för enskild patient är inte känd. Trombocytaggregationshämmare ska sättas ut i enlighet med tillverkarens forskrivningsinformation.

### Doseringsrekommendationer före och efter invasiva procedurer och kirurgiska ingrepp

Om en invasiv procedur eller ett kirurgiskt ingrepp blir nödvändigt ska Xarelto 2,5 mg sättas ut minst 12 timmar innan ingreppet, om så är möjligt och baserat på läkarens kliniska bedömning. Om en patient ska genomgå elektiv kirurgi och om en trombocyttaggregationshämmande effekt inte är önskvärd, ska behandling med trombocyttaggregationshämmare sättas ut enligt tillverkarens forskrivningsinformation.

Om ingreppet inte kan senareläggas bör den ökade risken för blödning vägas mot behovet av att genomföra ett akut ingrepp.

Xarelto bör sättas in så snart som möjligt efter en invasiv procedur eller ett kirurgiskt ingrepp under förutsättning att den kliniska situationen så tillåter och adekvat hemostas har uppnåtts enligt beslut av behandlande läkare (se avsnitt 5.2).

### Äldre

Blödningsrisken kan öka med stigande ålder (se avsnitt 5.2).

### Hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, har rapporterats efter godkännandet för försäljning i samband med användning av rivaroxaban (se avsnitt 4.8). Störst risk för patienterna att utveckla dessa reaktioner tycks vara i ett tidigt skede av behandlingen. I de flesta fallen har reaktionerna inträffat under de första behandlingsveckorna. Behandling med rivaroxaban bör avbrytas om allvarliga hudutslag uppträder (t.ex. kraftigautslag som sprider sig, med eller utan blåsbildning), eller vid något annat tecken på överkänslighet i samband med mukosala lesioner.

### Information om hjälpämnen

Xarelto innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd ska inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### CYP3A4 och P-gp-hämmare

Samtidig administrering av rivaroxaban och ketokonazol (400 mg en gång dagligen) eller ritonavir (600 mg två gånger dagligen) ledde till en 2,6-faldig/2,5-faldig genomsnittlig ökning av AUC för rivaroxaban och en 1,7-faldig/1,6-faldig genomsnittlig ökning av  $C_{max}$  för rivaroxaban med signifikanta öknings av farmakodynamiska effekter, vilket kan leda till en ökad risk för blödning. Användning av Xarelto rekommenderas därför inte hos patienter som erhåller samtidig systemisk behandling med azol-antimykotika såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol och posakonazol eller HIV-proteashämmare. Dessa aktiva substanser är kraftiga hämmare av såväl CYP3A4 som P-gp (se avsnitt 4.4).

Aktiva substanser som kraftigt hämmar endast en av elimineringsvägarna för rivaroxaban, antingen CYP3A4 eller P-gp, förväntas kunna öka plasmakoncentrationen av rivaroxaban i mindre utsträckning. Exempelvis gav klaritromycin (500 mg två gånger dagligen), ansedd som en kraftig hämmare av CYP3A4 och måttlig hämmare av P-gp, en 1,5-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,4-faldig ökning av  $C_{max}$ . Denna ökning anses inte vara kliniskt relevant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

Erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen), som måttligt hämmar CYP3A4 och P-gp, ledde till en 1,3-faldig ökning av genomsnittligt AUC och  $C_{max}$  för rivaroxaban. Denna ökning anses inte vara kliniskt relevant. Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen) till en 1,8-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6-faldig ökning av  $C_{max}$  jämfört med patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin till en 2,0-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6-faldig ökning av  $C_{max}$  jämfört med patienter med normal njurfunktion. Effekten av erytromycin är additiv till nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Flukonazol (400 mg en gång dagligen), som anses vara en måttlig hämmare av CYP3A4, gav en 1,4-faldig ökning av genomsnittligt AUC och en 1,3-faldig ökning av  $C_{max}$  för rivaroxaban. Denna ökning anses inte vara kliniskt relevant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

Baserat på de begränsade kliniska data som finns tillgängliga för dronedaron bör samtidig administrering med rivaroxaban undvikas.

#### Antikoagulantia

Efter kombinerad administrering av enoxaparin (40 mg enkeldos) och rivaroxaban (10 mg enkeldos) observerades en tilläggseffekt på anti-faktor Xa-aktiviteten utan några ytterligare effekter på koagulationstester (PT, aPTT). Enoxaparin påverkade inte farmakokinetiken för rivaroxaban. På grund av den ökade blödningsrisken ska försiktighet iakttas om patienter samtidigt behandlas med andra antikoagulantia (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### NSAID/trombocyttaggregationshämmare

Ingen kliniskt relevant förlängning av blödningstiden iakttogs efter samtidig administrering av rivaroxaban (15 mg) och 500 mg naproxen. Trots detta kan det finnas personer med ett mera uttalat farmakodynamiskt svar.

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner iakttogs när rivaroxaban administrerades samtidigt med 500 mg acetylsalicylsyra.

Klopidogrel (300 mg bolusdos följt av 75 mg underhållsdos) visade inte någon farmakokinetisk interaktion med rivaroxaban (15 mg) men en relevant ökning av blödningstiden observerades hos en subpopulation av patienterna, utan att samtidigt påverka trombocyttaggregationen, eller nivåerna av P-selektin- eller GPIIb/IIIa-receptorer.

Försiktighet ska iakttas hos patienter som samtidigt behandlas med NSAID (inklusive acetylsalicylsyra) och trombocyttaggregationshämmare eftersom dessa läkemedel vanligtvis ökar blödningsrisken (se avsnitt 4.4).

#### Warfarin

Vid byte av medicinering av patienter från vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0 – 3,0) till rivaroxaban (20 mg) eller från rivaroxaban (20 mg) till warfarin (INR 2,0 – 3,0) ökade protrombintiden/INR (Neoplastin) mer än additivt (INR-värden upp till 12 kan ses hos enskilda individer), medan effekten på aPTT, hämning av faktor Xa-aktivitet och endogen trombinpotential var additiva.

Om det är önskvärt att bestämma de farmakodynamiska effekterna av rivaroxaban under pågående byte av medicinering kan anti-faktor Xa-aktivitet, PiCT och Heptest användas eftersom dessa tester inte påverkas av warfarin. På den fjärde dagen efter den sista warfarindosen visade alla tester (inklusive PT, aPTT, hämning av faktor Xa-aktivitet och ETP) enbart effekten av rivaroxaban.

Om det är önskvärt att bestämma de farmakodynamiska effekterna av warfarin under pågående byte av medicinering kan bestämning av INR göras vid dalnivå ( $C_{trough}$ ) av rivaroxaban (24 timmar efter föregående intag av rivaroxaban), eftersom detta test vid denna tidpunkt påverkas minimalt av rivaroxaban.

Ingen farmakokinetisk interaktion mellan warfarin och rivaroxaban har observerats.

### CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering av rivaroxaban och den kraftiga CYP3A4-induceraren rifampicin ledde till en genomsnittlig minskning av AUC på cirka 50 % för rivaroxaban och parallellt en minskning av den farmakodynamiska effekten. Samtidig användning av rivaroxaban och andra kraftiga CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesört [*Hypericum perforatum*]) kan också leda till reducerade plasmakoncentrationer av rivaroxaban. Därför ska samtidig administrering av kraftiga CYP3A4-inducerare undvikas om inte patienten kontrolleras noggrant för tecken och symtom på trombos.

### Andra samtidigt pågående behandlingar

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner iakttogs när rivaroxaban administrerades samtidigt med midazolam (substrat av CYP3A4), digoxin (substrat av P-gp), atorvastatin (substrat av CYP3A4 och P-gp) eller omeprazol (protonpumpshämmare). Rivaroxaban vare sig hämmar eller inducerar några viktiga CYP-isoformer såsom CYP3A4.

Ingen kliniskt relevant interaktion med föda iakttogs (se avsnitt 4.2).

### Laboratorieparametrar

Koagulationsparametrar (t.ex. PT, aPTT, HepTest) påverkas som förväntat av rivaroxabans verkningsmekanism (se avsnitt 5.1).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Säkerhet och effekt av Xarelto hos gravida kvinnor har inte fastställts. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). På grund av den potentiella reproduktionstoxiciteten, risken för blödning och evidens för att rivaroxaban passerar placenta, är Xarelto kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Kvinnor i fertil ålder ska undvika att bli gravida under pågående behandling med rivaroxaban.

### Amning

Säkerhet och effekt av Xarelto hos ammande kvinnor har inte fastställts. Uppgifter från djur indikerar att rivaroxaban utsöndras i modersmjölk. Xarelto är därför kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Beslut måste fattas om att antingen avsluta amningen eller sätta ut/avstå från behandling.

### Fertilitet

Inga specifika studier med rivaroxaban har genomförts på människa för att utvärdera effekter på fertilitet. I en studie på manlig och kvinnlig fertilitet hos råttor sågs inga effekter (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Xarelto har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar såsom synkope (frekvens: mindre vanlig) och yrsel (frekvens: vanlig) har rapporterats (se avsnitt 4.8). Patienter som upplever dessa biverkningar ska inte framföra fordon eller använda maskiner.

## **4.8 Biverkningar**

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för rivaroxaban har utvärderats i elva fas III-studier med 32 625 rivaroxaban-exponerade patienter (se tabell 1).



**Tabell 1: Antal patienter, maximal dygnsdos och behandlingstid i fas III-studier**

Indikation	Antal patienter*	Maximal dygnsdos	Maximal behandlingstid
Förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6 097	10 mg	39 dagar
Förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos medicinskt sjuka patienter	3 997	10 mg	39 dagar
Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser	4 556	Dag 1-21: 30 mg Dag 22 och framåt: 20 mg	21 månader
Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer	7 750	20 mg	41 månader
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter efter AKS	10 225	5 mg respektive 10 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller acetylsalicylsyra och klopidogrel eller tiklopidin	31 månader

\*Patienter som fått minst en dos rivaroxaban

De vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter som fick rivaroxaban var blödning (se avsnitt 4.4 och "Beskrivning av utvalda biverkningar" nedan). De vanligast rapporterade blödningarna ( $\geq 4\%$ ) var näsblod (5,9 %) och blödning i mag-tarmkanalen (4,2 %).

Sammanlagt fick ungefär 67 % av de patienter som fått minst en dos rivaroxaban oönskade händelser som uppstod under behandling. Ungefär 22 % av patienterna fick biverkningar som av prövaren bedömdes ha samband med behandlingen. Hos patienter som fått Xarelto 10 mg och genomgått höft- eller knäledsplastik respektive hos sjukhusinlagda medicinskt sjuka patienter, förekom blödningar hos ca. 6,8 % respektive 12,6 % och anemi hos ca. 5,9 % respektive 2,1 % av patienterna. Hos patienter som behandlats med antingen Xarelto 15 mg två gånger dagligen följt av 20 mg en gång dagligen för behandling av DVT eller LE, eller med 20 mg en gång dagligen för förebyggande av återkommande DVT och LE, förekom blödningar hos ca. 27,8 % och anemi hos ca. 2,2 % av patienterna. Hos patienter som behandlats för förebyggande av stroke och systemisk embolism förekom blödning, oavsett typ och svårighetsgrad, med en incidens av 28 per 100 patientår, och anemi med en incidens av 2,5 per 100 patientår. Hos patienter som behandlats för förebyggande av aterotrombotiska händelser efter akut koronarsyndrom (AKS) förekom blödning oavsett typ och svårighetsgrad med en incidens av 22 per 100 patientår. Anemi förekom med en incidens av 1,4 per 100 patientår.

#### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Frekvenserna av biverkningar rapporterade med Xarelto sammanfattas i tabell 2 nedan enligt klassificering av organsystem (i MedDRA) och frekvens.

Frekvenser definieras som:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Vanliga  $\geq 1/100$  till  $< 1/10$

Mindre vanliga  $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$

Sällsynta  $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

**Tabell 2: Biverkningar som rapporterats i samband med behandling i fas III-studier**

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			
Anemi (inkl. respektive laboratorieparameter)	Trombocytemi (inkl. förhöjt trombocytvärde) <sup>A</sup>		
<b>Immunsystemet</b>			
	Allergisk reaktion, allergisk dermatit		
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>			
Yrsel, huvudvärk	Cerebral och intrakraniell blödning, synkope		
<b>Ögon</b>			
Blödning från ögat (inkl. konjunktivalblödning)			
<b>Hjärtat</b>			
	Takykardi		
<b>Blodkärl</b>			
Hypotoni, hematom			
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			
Epistaxis, hemopty			
<b>Magtarmkanalen</b>			
Gingivalblödning, blödning i magtarmkanalen (inkl. rektalblödning), gastrointestinal- och buksmärta, dyspepsi, illamående, konstipation <sup>A</sup> , diarré, kräkning <sup>A</sup>	Muntorrhet		
<b>Lever och gallvägar</b>			
	Onormal leverfunktion	Gulsot	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			
Klåda (inkl. sällsynta fall av generaliserad klåda), hudutslag, ekkymos, kutan och subkutan blödning	Urtikaria		
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>			
Smärta i extremitet <sup>A</sup>	Hemartros	Muskelblödning	Kompartmentsyndrom sekundärt till blödning

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Njurar och urinvägar</b>			
Urogenitala blödningar (inkl. hematuri och menorragi <sup>B</sup> ), försämrad njurfunktion (inkl. förhöjning av blodkreatinin, förhöjning av blodurea) <sup>A</sup>			Njursvikt/akut njursvikt sekundärt till blödning tillräcklig för att orsaka hypoperfusion
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>			
Feber <sup>A</sup> , perifert ödem, minskad allmän kraft och energi (inkl. trötthet, asteni)	Sjukdomskänsla (inkl. malaise)	Lokalt ödem <sup>A</sup>	
<b>Undersökningar</b>			
Förhöjning av transaminaser	Förhöjt bilirubin, förhöjt alkaliskt fosfatas i blod <sup>A</sup> , förhöjt LDH <sup>A</sup> , förhöjt lipas <sup>A</sup> , förhöjt amylas <sup>A</sup> , förhöjt GGT <sup>A</sup>	Förhöjning av konjugerat bilirubin (med eller utan samtidig ALAT-förhöjning)	
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>			
Blödning efter ingrepp (inkl. postoperativ anemi och sårblödning), kontusion, sårsekret <sup>A</sup>		Vaskulärt pseudoaneurysm <sup>C</sup>	

A: observerad vid förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik

B: observerad vid behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser som mycket vanlig hos kvinnor <55 år

C: observerad som mindre vanlig vid förebyggande av aterotrombotiska händelser efter akut koronarsyndrom (efter perkutan koronarintervention)

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

På grund av den farmakologiska verkningsmekanismen kan användningen av Xarelto medföra en ökad risk för ockult eller overt blödning från vilken vävnad eller vilket organ som helst, vilket kan resultera i posthemorragisk anemi. Tecken, symtom och svårighetsgrad (inkluderande dödlig utgång) varierar beroende på både lokalisering och graden eller omfattningen av blödningen och/eller anemin (se avsnitt 4.9 Åtgärder vid blödning). I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (d.v.s. epistaxis, gingival-, gastrointestinal- och urogenitalblödningar) och anemi mer frekvent under långtidsbehandling med rivaroxaban jämfört med VKA-behandling. I tillägg till adekvat klinisk uppföljning kan sålunda laboratorietestning av hemoglobin/hematokrit vara av värde för att upptäcka ockult blödning, om detta bedöms vara lämpligt. Risken för blödningar kan vara förhöjd hos vissa patientgrupper, t.ex. patienter med okontrollerad, allvarlig arteriell hypertoni och/eller med samtidig behandling som påverkar hemostasen (se Blödningsrisk i avsnitt 4.4). Menstruationsblödningar kan intensifieras och/eller förlängas. Hemorragiska komplikationer kan yttra sig som svaghet, blekhet, yrsel, huvudvärk eller oförklarlig svullnad, dyspné och oförklarlig chock. I vissa fall, som konsekvens av anemi, har symtom på kardiell ischemi som bröstsmärta eller angina pectoris förekommit. Kända sekundärkomplikationer till svår blödning, som kompartmentsyndrom och njursvikt på

grund av hypoperfusion har rapporterats för Xarelto. Risken för en blödning ska därför övervägas vid utvärdering av tillståndet för alla antikoagulerade patienter.

#### Observationer efter godkännandet för försäljning

Följande biverkningar som tidsmässigt sammanföll med användningen av Xarelto har rapporterats efter godkännandet för försäljning. Frekvensen av de biverkningar som rapporterats efter godkännande för försäljning kan inte beräknas.

Immunsystemet: Angioödem och allergiskt ödem (i de poolade fas III-studierna var dessa biverkningar mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )).

Lever och gallvägar: Gallstas, hepatit (inkl. hepatocellulär skada) (i de poolade fas III-studierna, var dessa biverkningar sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ )).

Blodet och lymfsystemet: Trombocytopeni (i de poolade fas III-studierna, var dessa biverkningar mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )).

Hud och subkutan vävnad: Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys (i de poolade fas III-studierna bedömdes dessa biverkningar som mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

## **4.9 Överdoser**

Sällsynta fall av överdosering upp till 600 mg har rapporterats utan några blödningskomplikationer eller andra biverkningar. På grund av begränsad absorption förväntas en maximal effekt utan ytterligare ökning av den genomsnittliga exponeringen i plasma uppnås vid supratherapeutiska doser om 50 mg rivaroxaban eller mer.

Det finns inte någon specifik antidot som reverserar den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban. Administrering av aktivt kol för att minska absorption kan övervägas vid fall av överdosering av rivaroxaban.

#### Åtgärder vid blödning

Om blödning inträffar hos en patient som får rivaroxaban bör nästa dos senareläggas eller behandlingen sättas ut efter behov. Rivaroxaban har en halveringstid på ca. 5-13 timmar (se avsnitt 5.2). Åtgärderna ska anpassas efter blödningens svårighetsgrad och lokalisering. Lämplig symtomatisk behandling kan ges efter behov, såsom mekanisk kompression (t.ex. för svår epistaxis), kirurgisk hemostas med procedurer för blödningskontroll, vätskeersättning och hemodynamiskt stöd, blodprodukter (packade röda blodkroppar eller färskfrusen plasma, beroende på den associerade anemin eller koagulopatin) eller trombocyter.

Om blödning inte kan kontrolleras med ovanstående åtgärder kan tillförsel av ett specifikt prokoagulat medel övervägas, såsom protrombinkomplexkoncentrat (PCC), aktiverat protrombinkomplexkoncentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa). Det finns dock för närvarande mycket begränsad erfarenhet av användning av dessa medel hos personer som erhåller rivaroxaban. Rekommendationen är också baserad på begränsade icke-kliniska data. På grundval av det kliniska förloppet får avgöras om upprepade doser av faktor VIIa bör ges. Beroende på lokal tillgänglighet, bör konsultation av koagulationsexpert övervägas vid större blödningar (se avsnitt 5.1).

Protaminsulfat och K-vitamin förväntas inte påverka antikoagulationsaktiviteten hos rivaroxaban. Det finns begränsad erfarenhet av tranexamsyra och ingen erfarenhet av aminokapronsyra och aprotinin hos personer som erhåller rivaroxaban. Det finns varken någon vetenskaplig grund för fördelar eller någon erfarenhet av användning av systemisk hemostatika desmopressin hos personer som erhåller rivaroxaban. På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas rivaroxaban inte vara dialyserbart.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Direkta faktor Xa-hämmare, ATC-kod: B01AF01

#### Verkningsmekanism

Rivaroxaban är en ytterst selektiv direkt faktor Xa-hämmare med oral biotillgänglighet. Hämning av faktor Xa avbryter den inre och yttre vägen för blodkoagulationskaskaden, vilket hämmar både bildning av trombin och bildandet av trombi. Rivaroxaban hämmar inte trombin (aktiverad faktor II) och ingen effekt på trombocyterna har påvisats.

#### Farmakodynamiska effekter

Dosberoende hämning av faktor Xa-aktivitet har iakttagits hos människa. Protrombintiden (PT) påverkas av rivaroxaban på ett dosberoende sätt och har nära samband med plasmakoncentrationer (r-värde lika med 0,98) om Neoplastin används för analysen. Andra reagens ger andra resultat. PT-avläsningen ska göras i sekunder eftersom INR (internationellt normaliserat ratio) endast är kalibrerat och validerat för kumariner och inte kan användas för någon annan antikoagulant.

I en klinisk farmakologistudie av farmakodynamiken för rivaroxaban på friska, vuxna försökspersoner (n=22), utvärderades effekten av en dos (50 IU/kg) av två olika typer av PCC, en PCC med tre faktorer (faktor II, IX och X) och en PCC med fyra faktorer (faktor II, VII, IX och X). PCC med tre faktorer minskade medelvärdet av Neoplastin PT-värdet med cirka 1,0 sekund inom 30 minuter, jämfört med en minskning på cirka 3,5 sekunder hos PCC med fyra faktorer. I jämförelse hade PCC med tre faktorer totalt en kraftigare och snabbare effekt på förändringarna i den endogena trombingenereringen än PCC med fyra faktorer (se avsnitt 4.9). Den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT) och HepTest förlängs också dosberoende. De rekommenderas dock inte för bedömning av den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban. I klinisk praxis finns det inget behov av att monitorera koagulationsparametrar under behandling med rivaroxaban. Mätning kan dock ske med för rivaroxaban kalibrerade kvantitativa anti-faktor-Xa-tester om detta är kliniskt indicerat (se avsnitt 5.2).

#### Klinisk effekt och säkerhet

Det kliniska programmet för rivaroxaban utformades för att visa effekt av Xarelto för att förebygga kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke hos patienter med en nylig AKS (hjärtinfarkt med ST-höjning [STEMI], hjärtinfarkt utan ST-höjning [NSTEMI] eller instabil angina [UA]). I den pivotala dubbelblinda studien ATLAS ACS 2 TIMI 51 randomiserades 15 526 patienter i en 1:1:1-modell till en av tre behandlingsgrupper: Xarelto 2,5 mg oralt två gånger dagligen, 5 mg oralt två gånger dagligen eller placebo två gånger dagligen, administrerat i kombination med enbart acetylsalicylsyra eller med acetylsalicylsyra och en tienopyridin (klopidogrel eller tiklopidin). Patienter under 55 års ålder med AKS måste samtidigt ha antingen diabetes mellitus eller tidigare hjärtinfarkt. Mediantiden för behandling var 13 månader och den totala behandlingstiden var upp till nästan 3 år. 93,2 % av patienterna fick acetylsalicylsyra plus tienopyridin och 6,8 % fick enbart acetylsalicylsyra. Bland patienterna som fick dubbel trombocyttaggregationshämmande behandling fick 98,8 % klopidogrel, 0,9 % tiklopidin och 0,3 % prasugrel. Patienterna fick den första dosen Xarelto efter minst 24 timmar och upp till 7 dagar (medel 4,7 dagar) efter inläggning på sjukhus, men så snart som möjligt efter stabilisering av AKS-händelsen, inklusive revaskulariseringsingrepp, och då antikoagulationsbehandling normalt skulle avslutas.

Både behandling med 2,5 mg två gånger dagligen respektive 5 mg två gånger dagligen var effektiva för att ytterligare minska förekomsten av kardiovaskulära händelser mot en bakgrund av vanlig trombocyttaggregationshämmande behandling. Behandling med 2,5 mg två gånger dagligen minskade mortaliteten, och det finns bevis för att den lägre dosen medför lägre blödningsrisk. Därför rekommenderas behandling med rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen samtidigt med enbart acetylsalicylsyra eller med acetylsalicylsyra och klopidogrel eller tiklopidin för att förebygga aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter efter AKS med förhöjda hjärtmarkörer.

I förhållande till placebo minskar Xarelto signifikant det primära sammansatta effektmåttet kardiovaskulär döds, hjärtinfarkt eller stroke. Effekten drevs av en minskning av kardiovaskulär död och hjärtinfarkt, och observerades tidigt med konstant behandlingseffekt över hela behandlingsperioden (se tabell 3 och figur 1).

Även det första sekundära effektmåttet (alla dödsorsaker, hjärtinfarkt eller stroke) minskade signifikant. En ytterligare retrospektiv analys visade en nominell signifikant minskning av incidensen för stenttrombos jämfört med placebo (se tabell 3). Incidensen för det primära säkerhetsmålet (icke-CABG-relaterad större blödning enligt TIMI) var högre hos patienter behandlade med Xarelto än hos patienter som fick placebo (se tabell 5). Incidensen var likvärdig mellan Xarelto och placebo för komponenterna blödning med dödlig utgång, hypotension som kräver behandling med intravenösa inotropa medel och kirurgisk intervention p g a pågående blödning.

Tabell 4 visar effektresultaten hos patienter som genomgått perkutan koronarintervention (PCI). Säkerhetsresultaten i denna undergrupp av patienter som genomgått PCI var jämförbara med säkerhetsresultaten i studien som helhet.

Patienter med förhöjda hjärtmarkörer (troponin eller CK-MB) och utan tidigare stroke/TIA utgjorde ca. 80 % av studiepopulationen. Resultaten i denna patientpopulation var också i överensstämmelse med effekt- och säkerhetsresultaten i studien som helhet.

**Tabell 3: Effekresultat från fas III-studien ATLAS ACS 2 TIMI 51**

Studiepopulation	Patienter med nyligt akut koronarsyndrom <sup>a)</sup>	
	Xarelto 2,5 mg, två gånger dagligen, N=5 114 n(%) Riskkvot (95 % KI) p-värde <sup>b)</sup>	Placebo N=5 113 n(%)
Kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke	313 (6,1 %) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Alla dödsorsaker, hjärtinfarkt eller stroke	320 (6,3 %) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Kardiovaskulär död	94 (1,8 %) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Alla dödsorsaker	103 (2,0 %) 0,68 (0,53; 0,87) p = 0,002**	153 (3,0 %)
Hjärtinfarkt	205 (4,0 %) 0,90 (0,75; 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Stroke	46 (0,9 %) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8 %)
Stenttrombos	61 (1,2 %) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**	87 (1,7 %)

a) analysgrupp för modifierad intent to treat (analysgrupp för total intent to treat för stenttrombos)

b) jämfört med placebo; Log-Rank p-värde

\* statistiskt överlägset

\*\* nominellt signifikant

**Tabell 4: Effektergebnat från fas III-studien ATLAS ACS 2 TIMI 51 hos patienter som genomgått PCI**

Studiepopulation	Patienter med nyligt akut koronarsyndrom som genomgått PCI <sup>a)</sup>	
Behandlingsdos	Xarelto 2,5 mg, två gånger dagligen, N=3 114 n(%) Riskkvot (95 % KI) p-värde <sup>b)</sup>	Placebo N=3 096 n(%)
Kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke	153 (4,9 %) 0,94 (0,75; 1,17) p = 0,572	165 (5,3 %)
Kardiovaskulär död	24 (0,8 %) 0,54 (0,33; 0,89) p = 0,013**	45 (1,5 %)
Alla dödsorsaker	31 (1,0 %) 0,64 (0,41; 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)
Hjärtinfarkt	115 (3,7 %) 1,03 (0,79; 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)
Stroke	27 (0,9 %) 1,30 (0,74; 2,31) p = 0,360	21 (0,7 %)
Stenttrombos	47 (1,5 %) 0,66 (0,46; 0,95) p = 0,026**	71 (2,3 %)

a) analysgrupp för modifierad intent to treat (analysgrupp för total intent to treat för stenttrombos)

b) jämfört med placebo; Log-Rank p-värde

\*\* nominellt signifikant

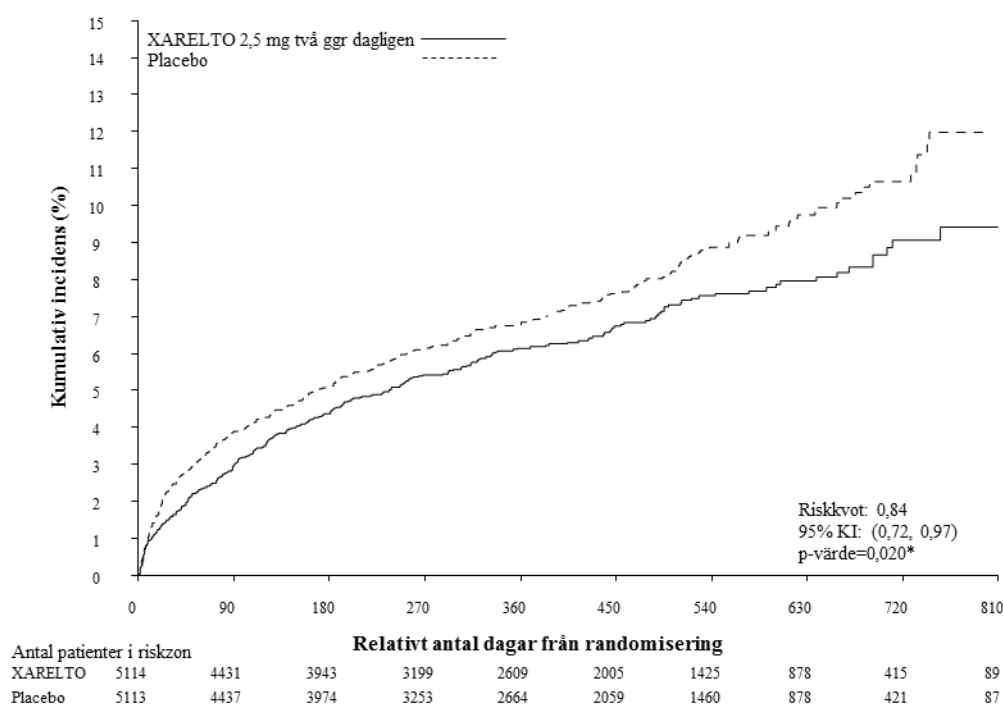
**Tabell 5: Säkerhetsresultat från fas III-studien ATLAS ACS 2 TIMI 51**

Studiepopulation	Patienter med nyligt akut koronarsyndrom <sup>a)</sup>	
Behandlingsdos	Xarelto 2,5 mg, två gånger dagligen, N=5 115 n(%) Riskkvot (95 % KI) p-värde <sup>b)</sup>	Placebo N=5 125 n(%)
Icke-CABG-relaterad större blödning enligt TIMI	65 (1,3 %) 3,46 (2,08, 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4 %)
Blödning med dödlig utgång	6 (0,1 %) 0,67 (0,24; 1,89) p = 0,450	9 (0,2 %)
Symtomatisk intrakraniell blödning	14 (0,3 %) 2,83 (1,02; 7,86) p = 0,037	5 (0,1 %)
Hypotension som kräver behandling med intravenösa inotropa medel	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Kirurgiskt ingrepp p g a pågående blödning	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Transfusion av 4 eller fler enheter blod under en 48-timmarsperiod	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

a) säkerhetspopulation som fått behandling b) jämfört med placebo; Log-Rank p-värde

\* statistiskt signifikant

Figur 1: Tid till första primära effektmått (kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke)





### Pediatriisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Xarelto för en eller flera grupper av den pediatriiska populationen för behandling av tromboemboliska händelser. Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Xarelto för alla grupper av den pediatriiska populationen för förebyggande av tromboemboliska händelser (se avsnitt 4.2 för information om pediatriisk användning).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Rivaroxaban absorberas snabbt, varvid maximala koncentrationer ( $C_{\max}$ ) uppnås 2–4 timmar efter tablettintag.

Den orala absorptionen av rivaroxaban är nästan fullständig och den orala biotillgängligheten är hög (80–100 %) för en dos på en tablett å 2,5 mg och 10 mg, oavsett om dosen intas på fastande mage eller i samband med föda. Intag tillsammans med föda påverkar inte AUC eller  $C_{\max}$  för rivaroxaban vid dosen 2,5 mg och 10 mg. Rivaroxaban 2,5 mg och 10 mg tabletter kan tas med eller utan mat.

Rivaroxabans farmakokinetik är i det närmaste linjär upp till 15 mg en gång dagligen. Vid högre doser av rivaroxaban ses en upplösningsbegränsad absorption med minskad biotillgänglighet och minskad absorptions hastighet vid ökad dos. Detta är tydligare på fastande mage än vid intag med föda. Variabiliteten i farmakokinetiken för rivaroxaban är måttlig med en interindividuell variabilitet (CV%) som sträcker sig från 30 % till 40 %.

Absorptionen av rivaroxaban är beroende av platsen för dess frisättning i mag-tarmkanalen. En minskning på 29 % och 56 % av AUC och  $C_{\max}$  jämfört med tablett rapporterades när rivaroxabangranulat frisattes i den proximala tunntarmen. Exponeringen minskar ytterligare när rivaroxaban frisätts i den distala tunntarmen eller colon ascendens. Administrering av rivaroxaban distalt om magsäcken bör således undvikas eftersom det kan leda till nesatt absorption och tillhörande rivaroxabanexponering.

Biotillgängligheten (AUC och  $C_{\max}$ ) var jämförbar för 20 mg rivaroxaban administrerat oralt som krossad tablett blandad med äppelmos eller upplöst i vatten, och administrering via magsond följt av en flytande måltid, jämfört med en hel tablett. Med tanke på den förutsägbara dosproportionerliga farmakokinetiska profilen för rivaroxaban kan resultaten för biotillgänglighet från den här studien troligtvis appliceras på lägre doser av rivaroxaban.

### Distribution

Plasmaproteinbindningen hos människa är hög, cirka 92 % till 95 % med huvudsaklig bindning till serumalbumin. Distributionsvolymen är måttlig, varvid  $V_{ss}$  är cirka 50 liter.

### Metabolism och eliminering

Av tillörd dos rivaroxaban undergår ca två tredjedelar metabolisk nedbrytning, varav hälften därefter elimineras renalt och hälften via faeces. Den sista tredjedelen av tillörd dos utsöndras direkt via njurarna som oförändrad aktiv substans i urinen, huvudsakligen genom aktiv renal sekretion.

Rivaroxaban metaboliseras via CYP3A4, CYP2J2 och CYP-oberoende mekanismer. Oxidativ nedbrytning av morfolinondelen och hydrolys av amidbindningarna är de huvudsakliga ställena för biotransformation. Baserat på *in vitro*-undersökningar är rivaroxaban ett substrat för transportproteinerna P-gp (P-glycoprotein) och Bcrp (breast cancer resistance protein).

Oförändrat rivaroxaban är den viktigaste föreningen i human plasma utan att några viktigare eller aktiva cirkulerande metaboliter förekommer. Med ett systemiskt clearance på omkring 10 l/h kan rivaroxaban klassificeras som en substans med lågt clearance. Efter intravenös administrering av 1 mg är eliminationshalveringstiden ungefär 4,5 timmar. Efter oral administrering begränsas eliminationen av absorptions hastigheten. Rivaroxaban elimineras från plasma med genomsnittliga halveringstider på 5 till 9 timmar hos unga individer, och med terminala halveringstider på 11 till 13 timmar hos äldre.

### Särskilda populationer

#### *Kön*

Det fanns inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik och farmakodynamik mellan manliga och kvinnliga patienter.

### *Äldre*

Äldre patienter visade högre plasmakoncentrationer än yngre patienter med genomsnittliga AUC-värden omkring 1,5-faldigt högre, huvudsakligen på grund av reducerad total clearance och njurclearance. Ingen dosjustering är nödvändig.

### *Olika viktkategorier*

Extrema kroppsvikter (<50 kg eller >120 kg) hade endast en liten inverkan på plasmakoncentrationer av rivaroxaban (mindre än 25 %). Ingen dosjustering är nödvändig.

### *Interetniska skillnader*

Inga kliniskt relevanta interetniska skillnader bland kaukasiska, afroamerikanska, latinamerikanska, japanska eller kinesiska patienter iaktogs beträffande farmakokinetiken och farmakodynamiken för rivaroxaban.

### *Nedsatt leverfunktion*

Cirrotiska patienter med lätt nedsatt leverfunktion (klassificerade som Child Pugh A) uppvisade endast mindre förändringar i farmakokinetiken för rivaroxaban (1,2-faldig ökning av rivaroxaban AUC i genomsnitt), nästan jämförbara med deras matchade friska kontrollgrupp. Hos cirrotiska patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (klassificerad som Child Pugh B) ökade genomsnittligt AUC för rivaroxaban signifikant 2,3-faldigt i jämförelse med friska frivilliga. Obundet AUC ökade 2,6-faldigt. Dessa patienter hade även en minskad renal elimination av rivaroxaban, i likhet med patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Det finns inga data på patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Hämningen av faktor Xa-aktivitet ökade med en faktor på 2,6 hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion i jämförelse med friska frivilliga. Förlängning av PT ökade på samma sätt med en faktor på 2,1. Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion var känsligare för rivaroxaban vilket resulterade i ett brantare PK/PD-förhållande mellan koncentration och PT.

Xarelto är kontraindicerat hos patienter med leversjukdom förknippad med koagulopati och en kliniskt relevant blödningsrisk, inkluderande cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 4.3).

### *Nedsatt njurfunktion*

Det fanns en ökning av rivaroxabanexponeringen som motsvaras av minskningen i njurfunktion vid bedömning genom mätningar av kreatininclearance. Hos personer med lätt (kreatininclearance 50–80 ml/min), måttligt (kreatininclearance 30–49 ml/min) och svårt (kreatininclearance 15–29 ml/min) nedsatt njurfunktion var plasmakoncentrationerna för rivaroxaban (AUC) 1,4-, 1,5- respektive 1,6-faldigt förhöjda. Motsvarande ökningsgrad av de farmakodynamiska effekterna var mera uttalade. Hos personer med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion var den totala inhibitionen av faktor Xa-aktiviteten förhöjd med en faktor 1,5, 1,9 respektive 2,0 jämfört med friska frivilliga. Förlängningen av PT ökade på liknande sätt med en faktor 1,3, 2,2 respektive 2,4. Det finns inga tillgängliga data från patienter med kreatininclearance <15 ml/min.

På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas rivaroxaban inte vara dialyserbart.

Användning hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte. Xarelto bör användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15–29 ml/min (se avsnitt 4.4).

### Farmakokinetiska data hos patienter

Hos patienter som fick 2,5 mg rivaroxaban två gånger dagligen för att förebygga aterotrombotiska händelser hos patienter med AKS var det geometriska medelvärdet av koncentrationen (90 % prediktionsintervall) 2–4 timmar respektive ca. 12 timmar efter dosintag (vilket ungefärligen motsvarar maximala och minimala koncentrationer under doseringsintervallet) 47 (13–123) respektive 19,2 (4,4–18) µg/ml.

### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Det farmakokinetiska/farmakodynamiska (PK/PD) förhållandet mellan plasmakoncentrationen för rivaroxaban och flera farmakodynamiska parametrar (hämning av faktor Xa, PT, aPTT, Heptest) har utvärderats efter administrering av varierande doser (5–30 mg två gånger dagligen). Förhållandet mellan rivaroxabankoncentrationen och faktor Xa-aktiviteten beskrevs bäst av en  $E_{max}$ -modell. För PT beskrevs data generellt bättre av den linjära intercept-modellen. Beroende på de olika PT-reagens som använts varierade lutningen avsevärt. När Neoplastin PT användes var baslinjen för PT ungefär 13 s och lutningen

var omkring 3 till 4 s/(100 µg/l). Resultaten från PK/PD-analyserna från fas II och III överensstämde med de data som faststälts hos friska frivilliga.

#### Pediatrik population

Säkerhet och effekt har inte fastställts för barn och ungdomar upp till 18 år.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet (enstaka dosering) fototoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet och juvenil toxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Effekten som observerats vid allmäntoxicitetsstudier (upprepad dosering) förklaras huvudsakligen av den uttalade farmakodynamiska aktiviteten hos rivaroxaban. Hos råttor har man vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer sett en ökning av plasmanivåerna IgG och IgA. Hos råttor sågs inte några effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet relaterad till den farmakologiska verkningsmekanismen hos rivaroxaban (t.ex. blödningskomplikationer). Embryo-fetal toxicitet (post-implantalt förlust, fördröjd/progressiv benbildning, multipla svagt färgade hepatiska fläckar) och en ökad förekomst av vanliga missbildningar och placentala förändringar har observerats vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer. I pre- och postnatala studier på råttor sågs minskad livsduglighet hos avkomman vid doser som var toxiska för mödrarna.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa  
Kroskarmellosnatrium  
Laktosmonohydrat  
Hypromellos  
Natriumlaurilsulfat  
Magnesiumstearat

#### Filmdragering:

Makrogol 3350  
Hypromellos  
Titandioxid (E 171)  
Gul järnoxid (E 172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PP/Aluminiumfolieblister i kartong med 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 eller 196 filmdragerade tabletter eller perforerat endosblister i kartong med 10 x 1 eller 100 x 1 eller multipelförpackning med 100 (10 förpackningar om 10 x 1) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

#### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

#### **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

#### **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/472/025-035, EU/1/08/472/041

#### **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 30 september 2008

Datum för den senaste förnyelsen: 22 maj 2013

#### **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu> och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xarelto 10 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg rivaroxaban.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 26,51 mg laktos (som monohydrat), se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Ljust röda, runda bikonvexa tabletter (6 mm diameter, 9 mm krökningsradie) märkta med BAYER-korset på en sida och "10" och en triangel på den andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Den rekommenderade dosen är 10 mg rivaroxaban som tas oralt en gång dagligen. Den inledande dosen ska tas 6 till 10 timmar efter operationen, förutsatt att hemostas har etablerats.

Behandlingens duration beror på patientens individuella risk för venös tromboembolism, vilket är beroende av typen av ortopedisk kirurgi.

- För patienter som genomgår större höftkirurgi rekommenderas en behandlingsduration på 5 veckor.
- För patienter som genomgår större knäkirurgi rekommenderas en behandlingsduration på 2 veckor.

Om en dos glöms ska patienten ta Xarelto omedelbart och därefter fortsätta följande dag som tidigare med en tablett dagligen.

#### *Byte från vitamin K-antagonister (VKA) till Xarelto*

Då patienter byter från VKA till Xarelto kommer INR-värdet (International Normalized Ratio) att vara falskt förhöjt efter intag av Xarelto. INR är inte en valid metod för att bestämma den antikoagulatoriska effekten av Xarelto och ska därför inte användas (se avsnitt 4.5).

#### *Byte från Xarelto till vitamin K-antagonister (VKA)*

Det finns en risk för otillräcklig antikoagulation vid byte från Xarelto till VKA. Kontinuerlig adekvat antikoagulation måste säkerställas vid varje byte till ett alternativt antikoagulantium. Det bör noteras att Xarelto kan bidra till ett förhöjt INR-värde.

Hos patienter som byter från Xarelto till VKA ska VKA ges samtidigt tills  $INR \geq 2,0$ . Under de två första dagarna av övergångsperioden ska vanlig startdosering av VKA ges, följd av VKA-dosering baserat på INR-bestämning. Så länge patienten står på både Xarelto och VKA bör INR inte testas tidigare än 24 timmar efter den föregående dosen av Xarelto, men före nästa dos. När behandling med Xarelto har avslutats kan INR bestämmas med tillförlitlighet minst 24 timmar efter den sista dosen (se avsnitt 4.5 och 5.2).

#### *Byte från parenterala antikoagulantia till Xarelto*

För patienter som står på parenterala antikoagulantia, upphör med parenterala antikoagulantia och börja med Xarelto 0-2 timmar före nästa planerade dos av det parenterala läkemedlet (t.ex. lågmolekylärt heparin), eller samtidigt som en kontinuerlig administrering av parenteralt läkemedel sätts ut (t.ex. intravenöst ofraktionerat heparin).

#### *Byte från Xarelto till parenterala antikoagulantia*

Den första dosen av parenteralt antikoagulantium ges vid den tidpunkt då nästa dos Xarelto skulle ha tagits.

### Särskilda patientgrupper

#### *Nedsatt njurfunktion*

Begränsade kliniska data från patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) tyder på att plasmakoncentrationen av rivaroxaban är signifikant förhöjd. Xarelto ska således användas med försiktighet hos dessa patienter. Användning hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt (kreatininclearance 50–80 ml/min) eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30–49 ml/min) (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Xarelto är kontraindicerat hos patienter med leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk, inkluderande cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 4.3 och 5.2).

#### *Äldre*

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2).

#### *Kroppsvikt*

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2).

#### *Kön*

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Xarelto för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Xarelto rekommenderas därför inte till barn under 18 års ålder.

### Administreringssätt

För oralt bruk.

Xarelto kan tas med eller utan föda (se avsnitt 4.5 och 5.2).

För patienter som inte kan svälja hela tabletter kan Xarelto-tabletten krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis före användning och administreras oralt.

Den krossade Xarelto-tabletten kan också ges via magsond efter att man försäkrat sig om att sondens placering i magsäcken är korrekt. Den krossade tabletten ska administreras i en liten mängd vatten via en magsond varefter sonden ska spolras med vatten (se avsnitt 5.2).

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiv, kliniskt signifikant blödning.

Organskada eller tillstånd, som anses utgöra en ökad risk för större blödning. Detta kan omfatta pågående eller nyliga ulcerationer i magtarmkanalen, förekomst av maligna tumörer med hög blödningsrisk, nyliga hjärn- eller ryggradsskador, nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi, nyligen genomgången intrakraniell blödning, kända eller misstänkta esofagusvaricer, arteriovenösa missbildningar, vaskulära aneurysm eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar.

Samtidig behandling med andra antikoagulantia, t.ex. ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (enoxaparin, dalteparin etc), heparinderivat (fondaparinux etc), orala antikoagulantia (warfarin, dabigatranetexilat, apixaban etc), förutom vid byte av antikoagulationsbehandling under speciella omständigheter (se avsnitt 4.2) eller när UFH ges i doser som krävs för att hålla en central ven- eller artärkateter öppen (se avsnitt 4.5).

Lever sjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk inklusive cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 5.2).

Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

##### Blödningsrisk

Hos flera undergrupper av patienter, som anges nedan, föreligger en ökad blödningsrisk. Dessa patienter ska övervakas noga för tecken och symtom på blödningskomplikationer och anemi efter att behandlingen inletts (se avsnitt 4.8). Detta kan göras genom vanlig kroppsundersökning av patienten, noggrann observation av operationssåret och regelbundna kontroller av hemoglobin.

En oförklarlig sänkning av hemoglobinvärdet eller blodtrycket bör föranleda sökning efter ett blödningsställe.

Även om behandling med rivaroxaban inte kräver rutinmässig kontroll av exponeringen, kan bestämning av rivaroxaban-nivåer med ett kalibrerat kvantitativt test för faktor Xa vara användbart i exceptionella situationer då kännedom om exponeringen för rivaroxaban kan vara till hjälp för att fatta kliniska beslut, t.ex. vid överdosering och akut kirurgi (se avsnitt 5.1 och 5.2).

##### Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) kan plasmanivåerna av rivaroxaban öka signifikant (i genomsnitt 1,6-faldigt) vilket kan leda till en ökad blödningsrisk. Xarelto ska användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15 - 29 ml/min. Användning av Xarelto hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte (se avsnitt 4.2 och 5.2). För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30 - 49 ml/min) som samtidigt behandlas med andra läkemedel som ökar plasmakoncentrationen av rivaroxaban ska Xarelto användas med försiktighet (se avsnitt 4.5).

##### Interaktion med andra läkemedel

Användning av Xarelto hos patienter som erhåller samtidig systemisk behandling med azol-antimykotika (såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol och posakonazol) eller HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir) rekommenderas inte. Dessa aktiva substanser är kraftiga hämmare av såväl CYP3A4 som P-gp, och kan därför öka plasmakoncentrationen av rivaroxaban i kliniskt relevant grad (i genomsnitt 2,6-faldig ökning) vilket kan medföra en ökad risk för blödning (se avsnitt 4.5).

Försiktighet bör iaktas hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som påverkar hemostasen, till exempel icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), acetylsalicylsyra (ASA) och trombocyttaggregationshämmare. För patienter i riskzonen för ulcerös gastrointestinal sjukdom kan en lämplig profylaktisk behandling övervägas (se avsnitt 4.5).

### Andra riskfaktorer för blödning

Liksom med andra antikoagulantia rekommenderas rivaroxaban inte till patienter som har en ökad blödningsrisk, exempelvis:

- medfödda eller förvärvade blödningsrubbningar
- okontrollerad svår arteriell hypertoni
- andra gastrointestinala sjukdomar utan aktiv ulceration som kan leda till blödningskomplikationer (t.ex. inflammatorisk tarmsjukdom, esofagit, gastrit och gastroesofageal refluxsjukdom)
- vaskulär retinopati
- bronkiektasi eller anamnes på pulmonell blödning

### Höftfrakturkirurgi

Effektivitet och säkerhet har inte studerats hos rivaroxaban i kliniska interventionsprövningar på patienter som genomgått höftfrakturkirurgi.

### Spinal/epiduralanestesi eller punktion

När neuroaxial anestesi (spinal/epiduralanestesi) eller spinal/epiduralpunktion används löper patienter som behandlas med antikoagulantia för förebyggande av tromboemboliska komplikationer en ökad risk att utveckla ett epidural- eller spinalhematom som kan resultera i långvarig eller permanent förlamning. Risken för dessa händelser kan öka genom postoperativ användning av kvarliggande epiduralkatetrar eller samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostasen. Risken kan också öka till följd av traumatisk eller upprepade epidural- eller spinalpunktioner. Patienten bör frekvent kontrolleras avseende tecken och symptom på neurologisk försämring (t.ex. domningar eller svaghet i benen, tarm- eller blåsdysfunktion). Om neurologisk försämring noteras är det nödvändigt med snabb diagnos och behandling. Innan en neuroaxial intervention påbörjas ska läkaren överväga fördelen kontra risken hos de patienter som har en pågående behandling med antikoagulantia liksom hos de patienter som kommer att ges antikoagulantia som trombosprofylax.

För att minska potentiella risker för blödning i samband med användning av rivaroxaban under neuroaxial spinal/epiduralanestesi eller punktion, bör den farmakokinetiska profilen för rivaroxaban beaktas. Placering eller borttagning av en epiduralkateter eller lumbalpunktion lämpar sig bäst när den antikoagulerande effekten av rivaroxaban är beräknad som låg (se avsnitt 5.2).

Det ska gå minst 18 timmar efter den sista administreringen av rivaroxaban innan en epiduralkateter avlägsnas. Efter att katetern avlägsnats ska det gå minst 6 timmar innan nästa dos rivaroxaban administreras. Om traumatisk punktion förekommer ska tillförseln av rivaroxaban skjutas upp i 24 timmar.

### Doseringsrekommendationer före och efter invasiva procedurer och kirurgiska ingrepp med undantag för elektiv höft- och knäplastik

Om en invasiv procedur eller ett kirurgiskt ingrepp blir nödvändigt ska Xarelto 10 mg sättas ut minst 24 timmar innan ingreppet, om så är möjligt och baserat på läkarens kliniska bedömning.

Om ingreppet inte kan senareläggas bör den ökade risken för blödning vägas mot behovet av att genomföra ett akut ingrepp.

Xarelto bör sättas in så snart som möjligt efter en invasiv procedur eller ett kirurgiskt ingrepp under förutsättning att den kliniska situationen så tillåter och adekvat hemostas har uppnåtts enligt beslut av behandlande läkare (se avsnitt 5.2).

### Äldre

Blödningsrisken kan öka med stigande ålder (se avsnitt 5.2).

### Hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, har rapporterats efter godkännandet för försäljning i samband med användning av rivaroxaban (se avsnitt 4.8). Störst risk för patienterna att utveckla dessa reaktioner tycks vara i ett tidigt skede av behandlingen. I de flesta fallen har reaktionerna inträffat under de första behandlingsveckorna. Behandling med rivaroxaban bör avbrytas om allvarliga hudutslag uppträder (t.ex. kraftiga utslag som sprider sig, med eller utan blåsbildning), eller vid något annat tecken på överkänslighet i samband med mukosala lesioner.



### Information om hjälpämnen

Xarelto innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd ska inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

### CYP3A4 och P-gp-hämmare

Samtidig administrering av rivaroxaban och ketokonazol (400 mg en gång dagligen) eller ritonavir (600 mg två gånger dagligen) ledde till en 2,6-faldig/2,5-faldig genomsnittlig ökning av AUC för rivaroxaban och en 1,7-faldig/1,6-faldig genomsnittlig ökning av  $C_{max}$  för rivaroxaban med signifikanta öknings av farmakodynamiska effekter, vilket kan leda till en ökad risk för blödning. Användning av Xarelto rekommenderas därför inte hos patienter som erhåller samtidig systemisk behandling med azol-antimykotika såsom ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol och posakonazol eller HIV-proteashämmare. Dessa aktiva substanser är kraftiga hämmare av såväl CYP3A4 som P-gp (se avsnitt 4.4).

Aktiva substanser som kraftigt hämmar endast en av elimineringsvägarna för rivaroxaban, antingen CYP3A4 eller P-gp, förväntas kunna öka plasmakoncentrationen av rivaroxaban i mindre utsträckning. Exempelvis gav klaritromycin (500 mg två gånger dagligen), ansedd som en kraftig hämmare av CYP3A4 och måttlig hämmare av P-gp, en 1,5-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,4-faldig ökning av  $C_{max}$ . Denna ökning anses inte vara kliniskt relevant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

Erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen), som måttligt hämmar CYP3A4 och P-gp, ledde till en 1,3-faldig ökning av genomsnittligt AUC och  $C_{max}$  för rivaroxaban. Denna ökning anses inte vara kliniskt relevant. Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen) till en 1,8-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6-faldig ökning av  $C_{max}$  jämfört med patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin till en 2,0-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6-faldig ökning av  $C_{max}$  jämfört med patienter med normal njurfunktion. Effekten av erytromycin är additiv till nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Flukonazol (400 mg en gång dagligen), som anses vara en måttlig hämmare av CYP3A4, gav en 1,4-faldig ökning av genomsnittligt AUC och en 1,3-faldig ökning av  $C_{max}$  för rivaroxaban. Denna ökning anses inte vara kliniskt relevant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

Baserat på de begränsade kliniska data som finns tillgängliga för dronedaron bör samtidig administrering med rivaroxaban undvikas.

### Antikoagulantia

Efter kombinerad administrering av enoxaparin (40 mg enkeldos) och rivaroxaban (10 mg enkeldos) observerades en tilläggs effekt på anti-faktor Xa-aktiviteten utan några ytterligare effekter på koagulationstester (PT, aPTT). Enoxaparin påverkade inte farmakokinetiken för rivaroxaban. På grund av den ökade blödningsrisken ska försiktighet iaktas om patienter samtidigt behandlas med andra antikoagulantia (se avsnitt 4.3 och 4.4).

### NSAID/trombocyttaggregationshämmare

Ingen kliniskt relevant förlängning av blödningstiden iaktogs efter samtidig administrering av rivaroxaban (15 mg) och 500 mg naproxen. Trots detta kan det finnas personer med ett mera uttalat farmakodynamiskt svar.

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner iaktogs när rivaroxaban administrerades samtidigt med 500 mg acetylsalicylsyra.

Klopidogrel (300 mg bolusdos följt av 75 mg underhållsdos) visade inte någon farmakokinetisk interaktion med rivaroxaban (15 mg) men en relevant ökning av blödningstiden observerades hos en subpopulation av patienterna, utan att samtidigt påverka trombocyttaggregationen, eller nivåerna av P-selektin- eller GPIIb-/IIIa-receptorer.

Försiktighet ska iaktas hos patienter som samtidigt behandlas med NSAID (inklusive acetylsalicylsyra) och trombocyttaggregationshämmare eftersom dessa läkemedel vanligtvis ökar blödningsrisken (se avsnitt 4.4).

### Warfarin

Vid byte av medicinering av patienter från vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0 – 3,0) till rivaroxaban (20 mg) eller från rivaroxaban (20 mg) till warfarin (INR 2,0 – 3,0) ökade protrombintiden/INR (Neoplastin) mer än additivt (INR-värden upp till 12 kan ses hos enskilda individer), medan effekten på aPTT, hämning av faktor Xa-aktivitet och endogen trombinpotential var additiva.

Om det är önskvärt att bestämma de farmakodynamiska effekterna av rivaroxaban under pågående byte av medicinering kan anti-faktor Xa-aktivitet, PiCT och Heptest användas eftersom dessa tester inte påverkas av warfarin. På den fjärde dagen efter den sista warfarindosen visade alla tester (inklusive PT, aPTT, hämning av faktor Xa-aktivitet och ETP) enbart effekten av rivaroxaban.

Om det är önskvärt att bestämma de farmakodynamiska effekterna av warfarin under pågående byte av medicinering kan bestämning av INR göras vid dalnivå ( $C_{\text{trough}}$ ) av rivaroxaban (24 timmar efter föregående intag av rivaroxaban), eftersom detta test vid denna tidpunkt påverkas minimalt av rivaroxaban.

Ingen farmakokinetisk interaktion mellan warfarin och rivaroxaban har observerats.

### CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering av rivaroxaban och den kraftiga CYP3A4-induceraren rifampicin ledde till en genomsnittlig minskning av AUC på cirka 50 % för rivaroxaban och parallellt en minskning av den farmakodynamiska effekten. Samtidig användning av rivaroxaban och andra kraftiga CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesört (*Hypericum perforatum*)) kan också leda till reducerade plasmakoncentrationer av rivaroxaban. Därför ska samtidig administrering av kraftiga CYP3A4-inducerare undvikas om inte patienten kontrolleras noggrant för tecken och symtom på trombos.

### Andra samtidigt pågående behandlingar

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner iakttogs när rivaroxaban administrerades samtidigt med midazolam (substrat av CYP3A4), digoxin (substrat av P-gp), atorvastatin (substrat av CYP3A4 och P-gp) eller omeprazol (protonpumpshämmare). Rivaroxaban vare sig hämmar eller inducerar några viktiga CYP-isoformer såsom CYP3A4.

Ingen kliniskt relevant interaktion med föda iakttogs (se avsnitt 4.2).

### Laboratorieparametrar

Koagulationsparametrar (t.ex. PT, aPTT, HepTest) påverkas som förväntat av rivaroxabans verkningsmekanism (se avsnitt 5.1).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Graviditet

Säkerhet och effekt av Xarelto hos gravida kvinnor har inte fastställts. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). På grund av den potentiella reproduktionstoxiciteten, risken för blödning och evidens för att rivaroxaban passerar placenta, är Xarelto kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Kvinnor i fertil ålder ska undvika att bli gravida under pågående behandling med rivaroxaban.

### Amning

Säkerhet och effekt av Xarelto hos ammande kvinnor har inte fastställts. Uppgifter från djur indikerar att rivaroxaban utsöndras i modersmjölk. Xarelto är därför kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Beslut måste fattas om att antingen avsluta amningen eller sätta ut/avstå från behandling.

### Fertilitet

Inga specifika studier med rivaroxaban har genomförts på människa för att utvärdera effekter på fertilitet. I en studie på manlig och kvinnlig fertilitet hos råtta sågs inga effekter (se avsnitt 5.3).

## **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Xarelto har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar såsom synkope (frekvens: mindre vanlig) och yrsel (frekvens: vanlig) har rapporterats (se avsnitt 4.8). Patienter som upplever dessa biverkningar ska inte framföra eller använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för rivaroxaban har utvärderats i elva fas III-studier med 32 625 rivaroxaban-exponerade patienter (se tabell 1).

**Tabell 1: Antal patienter, maximal dygnsdos och behandlingstid i fas III-studier**

Indikation	Antal patienter*	Maximal dygnsdos	Maximal behandlingstid
Förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6 097	10 mg	39 dagar
Förebyggande av venös tromboembolism hos medicinskt sjuka patienter	3 997	10 mg	39 dagar
Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser	4 556	Dag 1-21: 30 mg Dag 22 och framåt: 20 mg	21 månader
Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer	7 750	20 mg	41 månader
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter efter AKS	10 225	5 mg respektive 10 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller acetylsalicylsyra och klopidogrel eller tiklopidin	31 månader

\*Patienter som fått minst en dos rivaroxaban

De vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter som fick rivaroxaban var blödning (se avsnitt 4.4 och "Beskrivning av utvalda biverkningar" nedan). De vanligast rapporterade blödningarna ( $\geq 4\%$ ) var näsblod (5,9 %) och blödning i mag-tarmkanalen (4,2 %).

Sammanlagt fick ungefär 67 % av de patienter som fått minst en dos rivaroxaban oönskade händelser som uppstod under behandling. Ungefär 22 % av patienterna fick biverkningar som av prövaren bedömdes ha samband med behandlingen. Hos patienter som fått Xarelto 10 mg och genomgått höft- eller knäledsplastik och sjukhusinlagda medicinskt sjuka patienter förekom blödningar hos ca. 6,8 % respektive 12,6 % och anemi hos ca. 5,9 % respektive 2,1 % av patienterna. Hos patienter som behandlats med antingen Xarelto 15 mg två gånger dagligen följt av 20 mg en gång dagligen för behandling av DVT eller LE, eller med 20 mg en gång dagligen för förebyggande av återkommande DVT och PE, förekom blödningar hos ca. 27,8 % och anemi hos ca. 2,2 % av patienterna. Hos patienter som behandlats för förebyggande av stroke och systemisk embolism förekom blödning, oavsett typ och svårighetsgrad, med en incidens av 28 per 100 patientår, och anemi med en incidens av 2,5 per 100 patientår. Hos patienter som behandlats för förebyggande av aterotrombotiska händelser efter akut koronarsyndrom (AKS) förekom blödning oavsett typ och svårighetsgrad med en incidens på 22 per 100 patientår. Anemi förekom med en incidens av 1,4 per 100 patientår.

### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Frekvenserna av biverkningar rapporterade med Xarelto sammanfattas i tabell 2 nedan enligt klassificering av organsystem (i MedDRA) och frekvens.

Frekvenser definieras som:  
 Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )  
 Vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ )  
 Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ )  
 Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ )  
 Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )  
 Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

**Tabell 2: Biverkningar som rapporterats i samband med behandling i fas III-studier**

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			
Anemi (inkl. respektive laboratorieparameter)	Trombocytemi (inkl. förhöjt trombocytvärde) <sup>A</sup>		
<b>Immunsystemet</b>			
	Allergisk reaktion, allergisk dermatit		
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>			
Yrsel, huvudvärk	Cerebral och intrakraniell blödning, synkope		
<b>Ögon</b>			
Blödning från ögat (inkl. konjunktivalblödning)			
<b>Hjärtat</b>			
	Takykardi		
<b>Blodkärl</b>			
Hypotoni, hematom			
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			
Epistaxis, hemopty			
<b>Magtarmkanalen</b>			
Gingivalblödning, blödning i magtarmkanalen (inkl. rektalblödning), gastrointestinal- och buksmärta, dyspepsi, illamående, konstipation <sup>A</sup> , diarré, kräkning <sup>A</sup>	Muntorrhet		
<b>Lever och gallvägar</b>			
	Onormal leverfunktion	Gulsot	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			
Klåda (inkl. sällsynta fall av generaliserad klåda), hudutslag, ekkymos, kutan och subkutan blödning	Urtikaria		
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>			
Smärta i extremitet <sup>A</sup>	Hemartros	Muskelblödning	Kompartmentsyndrom sekundärt till blödning

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Njurar och urinvägar</b>			
Urogenitala blödningar (inkl. hematuri och menorragi <sup>B</sup> ), försämrad njurfunktion (inkl. förhöjning av blodkreatinin, förhöjning av blodurea) <sup>A</sup>			Njursvikt/akut njursvikt sekundärt till blödning tillräcklig för att orsaka hypoperfusion
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>			
Feber <sup>A</sup> , perifert ödem, minskad allmän kraft och energi (inkl. trötthet, asteni)	Sjukdomskänsla (inkl. malaise)	Lokalt ödem <sup>A</sup>	
<b>Undersökningar</b>			
Förhöjning av transaminaser	Förhöjt bilirubin, förhöjt alkaliskt fosfatas i blod <sup>A</sup> , förhöjt LDH <sup>A</sup> , förhöjt lipas <sup>A</sup> , förhöjt amylas <sup>A</sup> , förhöjt GGT <sup>A</sup>	Förhöjning av konjugerat bilirubin (med eller utan samtidig ALAT-förhöjning)	
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>			
Blödning efter ingrepp (inkl. postoperativ anemi och sårblödning), kontusion, sårsekret <sup>A</sup>		Vaskulärt pseudoaneurysm	

A: observerad vid förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik

B: observerad vid behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser som mycket vanlig hos kvinnor <55 år

C: observerad som mindre vanlig vid förebyggande av aterotrombotiska händelser efter akut koronarsyndrom (efter perkutan koronarintervention)

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

På grund av den farmakologiska verkningsmekanismen kan användningen av Xarelto medföra en ökad risk för ockult eller overt blödning från vilken vävnad eller vilket organ som helst, vilket kan resultera i posthemorragisk anemi. Tecken, symtom och svårighetsgrad (inkluderande dödlig utgång) varierar beroende på både lokalisering och graden eller omfattningen av blödningen och/eller anemin (se avsnitt 4.9 Åtgärder vid blödning). I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (d.v.s. epistaxis, gingival-, gastrointestinal- och urogenitalblödningar) och anemi mer frekvent under långtidsbehandling med rivaroxaban jämfört med VKA-behandling. I tillägg till adekvat klinisk uppföljning kan sålunda laborietestning av hemoglobin/hematokrit vara av värde för att upptäcka ockult blödning, om detta bedöms vara lämpligt. Risken för blödningar kan vara förhöjd hos vissa patientgrupper, t.ex. patienter med okontrollerad, allvarlig arteriell hypertoni och/eller med samtidig behandling som påverkar hemostasen (se Blödningsrisk i avsnitt 4.4). Menstruationsblödningar kan intensifieras och/eller förlängas. Hemorragiska komplikationer kan yttra sig som svaghet, blekhet, yrsel, huvudvärk eller oförklarlig svullnad, dyspné och oförklarlig chock. I vissa fall, som konsekvens av anemi, har symtom på kardiell ischemi som bröstsmärta eller angina pectoris förekommit. Kända sekundärkomplikationer till svår blödning, som kompartmentsyndrom och njursvikt på

grund av hypoperfusion har rapporterats för Xarelto. Risken för en blödning ska därför övervägas vid utvärdering av tillståndet för alla antikoagulerade patienter.

#### Observationer efter godkännandet för försäljning

Följande biverkningar som tidsmässigt sammanföll med användningen av Xarelto har rapporterats efter godkännandet för försäljning. Frekvensen av de biverkningar som rapporterats efter godkännande för försäljning kan inte beräknas.

Immunsystemet: Angioödem och allergiskt ödem (i de poolade fas III-studierna var dessa biverkningar mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )).

Lever och gallvägar: Gallstas, hepatit (inkl. hepatocellulär skada) (i de poolade fas III-studierna, var dessa biverkningar sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ )).

Blodet och lymfsystemet: Trombocytopeni (i de poolade fas III-studierna, var dessa biverkningar mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )).

Hud och subkutan vävnad: Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys (i de poolade fas III-studierna bedömdes dessa biverkningar som mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

## **4.9 Överdoser**

Sällsynta fall av överdosering upp till 600 mg har rapporterats utan några blödningskomplikationer eller andra biverkningar. På grund av begränsad absorption förväntas en maximal effekt utan ytterligare ökning av den genomsnittliga exponeringen i plasma uppnås vid supratherapeutiska doser om 50 mg rivaroxaban eller mer.

Det finns inte någon specifik antidot som reverserar den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban. Administrering av aktivt kol för att minska absorption kan övervägas vid fall av överdosering av rivaroxaban.

#### Åtgärder vid blödning

Om blödning inträffar hos en patient som får rivaroxaban bör nästa dos senareläggas eller behandlingen sättas ut efter behov. Rivaroxaban har en halveringstid på ca. 5-13 timmar (se avsnitt 5.2). Åtgärderna ska anpassas efter blödningens svårighetsgrad och lokalisering. Lämplig symtomatisk behandling kan ges efter behov, såsom mekanisk kompression (t.ex. för svår epistaxis), kirurgisk hemostas med procedurer för blödningskontroll, vätskeersättning och hemodynamiskt stöd, blodprodukter (packade röda blodkroppar eller färskfrusen plasma, beroende på den associerade anemin eller koagulopatin) eller trombocyter.

Om blödning inte kan kontrolleras med ovanstående åtgärder kan tillförsel av ett specifikt prokoagulat medel övervägas, såsom protrombinkomplexkoncentrat (PCC), aktiverat protrombinkomplexkoncentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa). Det finns dock för närvarande mycket begränsad erfarenhet av användning av dessa medel hos personer som erhåller rivaroxaban. Rekommendationen är också baserad på begränsade icke-kliniska data. På grundval av det kliniska förloppet får avgöras om upprepade doser av faktor VIIa bör ges. Beroende på lokal tillgänglighet, bör konsultation av koagulationsexpert övervägas vid större blödningar (se avsnitt 5.1).

Protaminsulfat och K-vitamin förväntas inte påverka antikoagulationsaktiviteten hos rivaroxaban. Det finns begränsad erfarenhet av tranexamsyra och ingen erfarenhet av aminokapronsyra och aprotinin hos personer som erhåller rivaroxaban. Det finns varken någon vetenskaplig grund för fördelar eller någon erfarenhet av användning av systemisk hemostatika desmopressin hos personer som erhåller rivaroxaban. På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas rivaroxaban inte vara dialyserbart.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Direkta faktor Xa-hämmare, ATC-kod: B01AF01

#### Verkningsmekanism

Rivaroxaban är en ytterst selektiv direkt faktor Xa-hämmare med oral biotillgänglighet. Hämmning av faktor Xa avbryter den inre och yttre vägen för blodkoagulationskaskaden, vilket hämmar både bildning av trombin och bildandet av trombi. Rivaroxaban hämmar inte trombin (aktiverad faktor II) och ingen effekt på trombocyterna har påvisats.

#### Farmakodynamiska effekter

Dosberoende hämmning av faktor Xa-aktivitet har iakttagits hos människa. Protrombintiden (PT) påverkas av rivaroxaban på ett dosberoende sätt och har nära samband med plasmakoncentrationer (r-värde lika med 0,98) om Neoplastin används för analysen. Andra reagens ger andra resultat. PT-avläsningen ska göras i sekunder eftersom INR (internationellt normaliserat ratio) endast är kalibrerat och validerat för kumariner och inte kan användas för någon annan antikoagulant. Hos patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi varierade 5/95-percentilerna för PT (Neoplastin) 2–4 timmar efter tablettintag (dvs. vid tidpunkten för maximal effekt) från 13 till 25 sekunder (värdet före kirurgi var 12 till 15 sekunder).

I en klinisk farmakologistudie av farmakodynamiken för rivaroxaban på friska, vuxna försökspersoner (n=22), utvärderades effekten av en dos (50 IU/kg) av två olika typer av PCC, en PCC med tre faktorer (faktor II, IX och X) och en PCC med fyra faktorer (faktor II, VII, IX och X). PCC med tre faktorer minskade medelvärden av Neoplastin PT-värdet med cirka 1,0 sekund inom 30 minuter, jämfört med en minskning på cirka 3,5 sekunder hos PCC med fyra faktorer. I jämförelse hade PCC med tre faktorer totalt en kraftigare och snabbare effekt på förändringarna i den endogena trombingenereringen än PCC med fyra faktorer (se avsnitt 4.9).

Den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT) och HepTest förlängs också dosberoende. De rekommenderas dock inte för bedömning av den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban. I klinisk praxis finns det inget behov av att monitorera koagulationsparametrar under behandling med rivaroxaban. Mätning kan dock ske med för rivaroxaban kalibrerade kvantitativa anti-faktor-Xa-tester om detta är kliniskt indicerat (se avsnitt 5.2).

#### Klinisk effekt och säkerhet

Det kliniska programmet för rivaroxaban utformades för att påvisa rivaroxabans effekt vid förebyggande av VTE, dvs. proximal och distal djup ventrombos (DVT) samt lungembolism (PE) hos patienter som genomgår större ortopedisk kirurgi i nedre extremiteterna. Mer än 9 500 patienter (7 050 för total höftledsplastik och 2 531 för total knäplastik) studerades i kliniska kontrollerade, randomiserade, dubbelblinda fas III-studier, det s.k. RECORD-programmet.

Rivaroxaban 10 mg en gång dagligen påbörjades inte tidigare än 6 timmar postoperativt och jämfördes med enoxaparin 40 mg en gång dagligen som påbörjades 12 timmar preoperativt.

I alla tre fas III-studierna (se tabell 3) minskade rivaroxaban signifikant frekvensen för total VTE (alla venografiskt detekterbara eller symtomatiska DVT, icke-fatal PE och dödsfall) och större VTE (proximal DVT, icke-fatal PE och VTE-relaterat dödsfall), som var de i förväg specificerade primära och viktigaste sekundära endpoints för effekt. Vidare var i samtliga tre studier frekvensen av symtomatiska VTE (symtomatisk DVT, icke-fatal PE, VTE-relaterat dödsfall) lägre hos rivaroxabanbehandlade patienter i jämförelse med patienter som behandlades med enoxaparin.

Den huvudsakliga effektvariabeln för säkerhet, större blödning, visade jämförbara frekvenser för patienter som behandlades med rivaroxaban 10 mg jämfört med enoxaparin 40 mg.

**Tabell 3: Effekt- och säkerhetsresultat från kliniska fas III-studier**

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Studiepopulation	4 541 patienter som genomgick total höftledsplastik			2 509 patienter som genomgick total höftledsplastik			2 531 patienter som genomgick total knäplastik		
Behandlingsdos och duration efter kirurgi	Rivaroxaban 10 mg x 1 35 ±4 dagar	Enoxaparin 40 mg x 1 35 ±4 dagar	p	Rivaroxaban 10 mg x 1 35 ±4 dagar	Enoxaparin 40 mg x 1 12 ±2 dagar	p	Rivaroxaban 10 mg x 1 12 ±2 dagar	Enoxaparin 40 mg x 1 12 ±2 dagar	p
Total VTE	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	<0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	<0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	<0,001
Större VTE	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	<0,001	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	<0,001	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	0,01
Symtomatisk VTE	6 (0,4%)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Större blödningar	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

Analysen av de poolade resultaten av fas III-prövningarna bekräftade de uppgifter som erhöles i de enskilda studierna beträffande reduktion av total VTE, större VTE och symtomatisk VTE med rivaroxaban 10 mg en gång dagligen jämfört med enoxaparin 40 mg en gång dagligen.

Utöver fas III-programmet RECORD har efter godkännandet en icke-interventionell, öppen kohortstudie (XAMOS) utförts med 17413 patienter som genomgått större ortopedisk kirurgi av höft eller knä, för att jämföra rivaroxaban med annan farmakologisk trombosprofylax (standardbehandling) i verkliga livet. Symtomatisk VTE förekom hos 57 (0,6 %) patienter i rivaroxaban-gruppen (n=8778) och hos 88 (1,0 %) patienter i standardbehandlingsgruppen (n=8635; HR 0,63; 95 % KI: 0,43–0,91; säkerhetspopulation). Omfattande blödning förekom hos 35 (0,4 %) och 29 (0,3 %) av patienterna i rivaroxaban- respektive standardbehandlingsgruppen (HR 1,10; 95 % KI: 0,67–1,80). Resultaten överensstämmer således med resultaten från de pivotala randomiserade studierna.

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat Xarelto för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av tromboemboliska händelser. Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Xarelto för alla grupper av den pediatrika populationen för förebyggande av tromboemboliska händelser (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Rivaroxaban absorberas snabbt, varvid maximala koncentrationer ( $C_{max}$ ) uppnås 2–4 timmar efter tablettintag.

Den orala absorptionen av rivaroxaban är nästan fullständig och den orala biotillgängligheten är hög (80 – 100%) för en dos på en tablett á 2,5 mg och 10 mg, oavsett om dosen intas på fastande mage eller i samband med föda. Intag tillsammans med föda påverkar inte AUC eller  $C_{max}$  för rivaroxaban vid dosen 2,5 mg och 10 mg. Rivaroxaban 2,5 mg och 10 mg tabletter kan tas med eller utan föda. Rivaroxabans farmakokinetik är i det närmaste linjär upp till 15 mg en gång dagligen. Vid högre doser av rivaroxaban ses en upplösningsbegränsad absorption med minskad biotillgänglighet och minskad absorptionshastighet vid ökad dos. Detta är mer tydligt vid fastande tillstånd än tillståndet efter föda. Variabiliteten i farmakokinetiken för rivaroxaban är måttlig med en interindividuell variabilitet (CV%) som sträcker sig från 30% till 40%, med undantag för dagen då ingreppet görs och påföljande dag, då variabiliteten i exponering är hög (70%). Absorptionen av rivaroxaban är beroende av platsen för dess frisättning i mag-tarmkanalen. En minskning på 29 % och 56 % av AUC och  $C_{max}$  jämfört med tablett rapporterades när rivaroxaban granulat frisattes i den proximala tunntarmen. Exponeringen minskar ytterligare när rivaroxaban frisätts i den distala tunntarmen eller colon ascendens. Administrering av rivaroxaban distalt om magsäcken bör således undvikas eftersom det kan leda till nesatt absorption och tillhörande rivaroxabanexponering.



Biotillgängligheten (AUC och  $C_{max}$ ) var jämförbar för 20 mg rivaroxaban administrerat oralt som en krossad tablett blandad med äppelmos, eller upplöst i vatten, och administrering via en magsond följt av en flytande måltid, jämfört med en hel tablett. Med tanke på den förutsägbara dosproportionerliga farmakokinetiska profilen för rivaroxaban kan resultaten för biotillgänglighet från den här studien troligtvis appliceras på lägre doser av rivaroxaban.

#### Distribution

Plasmaproteinbindningen hos människa är hög, cirka 92% till 95% med huvudsaklig bindning till serumalbumin. Distributionsvolymen är måttlig, varvid  $V_{ss}$  är cirka 50 liter.

#### Metabolism och eliminering

Av tillförd dos rivaroxaban undergår ca två tredjedelar metabolisk nedbrytning, varav hälften därefter elimineras renalt och hälften via faeces. Den sista tredjedelen av tillförd dos utsöndras direkt via njurarna som oförändrad aktiv substans i urinen, huvudsakligen genom aktiv renal sekretion.

Rivaroxaban metaboliseras via CYP3A4, CYP2J2 och CYP-oberoende mekanismer. Oxidativ nedbrytning av morfolinondelen och hydrolys av amidbindningarna är de huvudsakliga ställena för biotransformation. Baserat på *in vitro*-undersökningar är rivaroxaban ett substrat för transportproteinerna P-gp (P-glycoprotein) och Bcrp (breast cancer resistance protein).

Oförändrat rivaroxaban är den viktigaste föreningen i human plasma utan att några viktigare eller aktiva cirkulerande metaboliter förekommer. Med ett systemiskt clearance på omkring 10 l/h kan rivaroxaban klassificeras som en substans med lågt clearance. Efter intravenös administrering av 1 mg är eliminationshalveringstiden ungefär 4,5 timmar. Efter oral administrering begränsas elimineringen av absorptions hastigheten. Eliminering från plasma sker med terminala halveringstider på 5 till 9 timmar hos unga personer och med terminala halveringstider på 11 till 13 timmar hos äldre.

#### Särskilda populationer

##### *Kön*

Det fanns inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik och farmakodynamik mellan manliga och kvinnliga patienter.

##### *Äldre*

Äldre patienter visade högre plasmakoncentrationer än yngre patienter med genomsnittliga AUC-värden omkring 1,5-faldigt högre, huvudsakligen på grund av reducerad total clearance och njurclearance. Ingen dosjustering är nödvändig.

##### *Olika viktkategorier*

Extrema kroppsvikter (<50 kg eller >120 kg) hade endast en liten inverkan på plasmakoncentrationer av rivaroxaban (mindre än 25 %). Ingen dosjustering är nödvändig.

##### *Interetniska skillnader*

Inga kliniskt relevanta interetniska skillnader bland kaukasiska, afroamerikanska, latinamerikanska, japanska eller kinesiska patienter iaktogs beträffande farmakokinetiken och farmakodynamiken för rivaroxaban.

##### *Nedsatt leverfunktion*

Cirrotiska patienter med lätt nedsatt leverfunktion (klassificerade som Child Pugh A) uppvisade endast mindre förändringar i farmakokinetiken för rivaroxaban (1,2-faldig ökning av rivaroxaban AUC i genomsnitt), nästan jämförbara med deras matchade friska kontrollgrupp. Hos cirrotiska patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (klassificerad som Child Pugh B) ökade genomsnittligt AUC för rivaroxaban signifikant 2,3-faldigt i jämförelse med friska frivilliga. Obundet AUC ökade 2,6-faldigt. Dessa patienter hade även en minskad renal elimination av rivaroxaban, i likhet med patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Det finns inga data på patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Hämningen av faktor Xa-aktivitet ökade med en faktor på 2,6 hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion i jämförelse med friska frivilliga. Förlängning av PT ökade på samma sätt med en faktor på 2,1. Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion var känsligare för rivaroxaban vilket resulterade i ett brantare PK/PD-förhållande mellan koncentration och PT.

Xarelto är kontraindicerat hos patienter med leversjukdom förknippad med koagulopati och en kliniskt relevant blödningsrisk, inkluderande cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 4.3).

#### Nedsatt njurfunktion

Det fanns en ökning av rivaroxabanexponeringen som motsvaras av minskningen i njurfunktion vid bedömning genom mätningar av kreatininclearance. Hos personer med lätt (kreatininclearance 50–80 ml/min), måttligt (kreatininclearance 30–49 ml/min) och svårt (kreatininclearance 15–29 ml/min) nedsatt njurfunktion var plasmakoncentrationerna för rivaroxaban (AUC) 1,4-, 1,5- respektive 1,6-faldigt förhöjda. Motsvarande öknings av de farmakodynamiska effekterna var mera uttalade. Hos personer med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion var den totala inhibitionen av faktor Xa-aktiviteten förhöjd med en faktor 1,5, 1,9 respektive 2,0 jämfört med friska frivilliga. Förlängningen av PT ökade på liknande sätt med en faktor 1,3, 2,2 respektive 2,4. Det finns inga tillgängliga data från patienter med kreatininclearance <15 ml/min.

På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas rivaroxaban inte vara dialyserbart.

Användning hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte. Xarelto bör användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15–29 ml/min (se avsnitt 4.4).

#### Farmakokinetiska data hos patienter

Hos patienter som fick 10 mg rivaroxaban en gång dagligen för att förebygga VTE var det geometriska medelvärdet av koncentrationen (90% prediktionsintervall) 2-4 timmar respektive ca. 24 timmar efter dosintag (vilket ungefärligen motsvarar maximala och minimala koncentrationer under doseringsintervallet) 101 (7 – 273) respektive 14 (4 – 51) µg/l.

#### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Det farmakokinetiska/farmakodynamiska (PK/PD) förhållandet mellan plasmakoncentrationen för rivaroxaban och flera farmakodynamiska parametrar (hämning av faktor Xa, PT, aPTT, Heptest) har utvärderats efter administrering av varierande doser (5-30 mg två gånger dagligen). Förhållandet mellan rivaroxabankoncentrationen och faktor Xa-aktiviteten beskrevs bäst av en  $E_{max}$ -modell. För PT beskrevs data generellt bättre av den linjära intercept-modellen. Beroende på de olika PT-reagens som använts varierade lutningen avsevärt. När Neoplastin PT användes var baslinjen för PT ungefär 13 s och lutningen var omkring 3 till 4 s/(100 µg/l). Resultaten från PK/PD-analyserna från fas II och III överensstämde med de data som fastställdes hos friska frivilliga. Baslinjen för faktor Xa och PT påverkades hos patienter av kirurgin, vilket resulterade i en skillnad i lutningen för koncentration-PT mellan dagen efter kirurgi och steady state.

#### Pediatrik population

Säkerhet och effekt har inte fastställts för barn och ungdomar upp till 18 år.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet (enstaka dosering) fototoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet och juvenil toxicitet visade inte några särskilda risker för människa.

Effekten som observerats vid allmäntoxicitetsstudier (upprepad dosering) förklaras huvudsakligen av den uttalade farmakodynamiska aktiviteten hos rivaroxaban. Hos råttor har man vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer sett en ökning av plasmanivåerna IgG och IgA.

Hos råttor sågs inte några effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet relaterad till den farmakologiska verkningsmekanismen hos rivaroxaban (t.ex. blödningskomplikationer). Embryo-fetal toxicitet (post-implantal förlust, fördröjd/progressiv benbildning, multipla svagt färgade hepatiska fläckar) och en ökad förekomst av vanliga missbildningar och placentala förändringar har observerats vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer. I pre- och postnatala studier på råttor sågs minskad livsduglighet hos avkomman vid doser som var toxiska för mödrarna.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa  
Kroskarmellosnatrium  
Laktosmonohydrat  
Hypromellos  
Natriumlaurilsulfat  
Magnesiumstearat

#### Filmdragering:

Makrogol 3350  
Hypromellos  
Titandioxid (E171)  
Röd järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PP/Aluminiumfolieblister eller PVC/PVDC/Aluminiumfolieblister i kartong med 5, 10 och 30 filmdragerade tabletter samt perforerat endosblister i kartong med 10 x 1 respektive 100 x 1 filmdragerade tabletter. Perforerat endosblister av PP/Aluminiumfolie i multipelförpackning med 100 (10 förpackningar om 10 x 1) filmdragerade tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 30 september 2008

Datum för den senaste förnyelsen: 22 maj 2013

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu> och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xarelto 15 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 15 mg rivaroxaban.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 24,13 mg laktos (som monohydrat), se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Röda, runda bikonvexa tabletter (6 mm diameter, 9 mm krökningsradie) märkta med BAYER-korset på en sida och "15" och en triangel på den andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer med en eller flera riskfaktorer, såsom hjärtsvikt, hypertoni, ålder  $\geq 75$  år, diabetes mellitus, tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack.

Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE), och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna. (Se avsnitt 4.4 avseende hemodynamiskt instabila patienter med lungemboli.)

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

*Förebyggande av stroke och systemisk embolism*

Rekommenderad dos är 20 mg en gång dagligen, vilket också är den rekommenderade maxdosen.

Xarelto är avsett för långtidsbehandling under förutsättning att nyttan av att förebygga stroke och systemisk embolism överväger risken för blödning (se avsnitt 4.4).

Om en dos glöms ska patienten ta Xarelto omedelbart och fortsätta följande dag som tidigare med en tablett dagligen. Dosen ska inte fördubblas under en och samma dag för att kompensera för en glömd dos.

*Behandling av DVT, behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE*

Rekommenderad dos för initial behandling av akut DVT eller LE är 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna, följt av 20 mg en gång dagligen för fortsatt behandling och förebyggande av återkommande DVT och LE, såsom angivet i tabellen nedan:

	Dosering	Maximal dygnsdos
Dag 1-21	15 mg två gånger dagligen	30 mg
Dag 22 och framåt	20 mg en gång dagligen	20 mg

För att underlätta doseringsbytet för behandling av DVT/LE från 15 mg till 20 mg efter dag 21 finns för de fyra första veckorna en upptrappingsförpackning av Xarelto tillgänglig (se avsnitt 6.5).

Behandlingslängden ska anpassas individuellt efter noggrann bedömning av nyttan av behandlingen jämfört med risken för blödning (se avsnitt 4.4). Kort behandlingstid (som minst 3 månader) bör baseras på övergående riskfaktorer (t.ex. nyligen genomgången kirurgi, trauma, immobilisering) och längre behandlingstid bör baseras på permanenta riskfaktorer eller idiopatisk DVT eller LE.

Om en dos glöms under behandlingsfasen med 15 mg två gånger dagligen (dag 1-21) ska patienten ta Xarelto omedelbart för att säkerställa intag av 30 mg Xarelto dagligen. I detta fall kan två 15 mg tabletter tas samtidigt. Följande dag ska patienten fortsätta med det vanliga intaget av 15 mg två gånger dagligen som rekommenderat.

Om en dos glöms under behandlingsfasen med en tablett dagligen (dag 22 och framåt), ska patienten ta Xarelto omedelbart och fortsätta följande dag som tidigare med en tablett dagligen. Dosen ska inte fördubblas under en och samma dag för att kompensera för en glömd dos.

#### *Byte från vitamin K-antagonister (VKA) till Xarelto*

För patienter som behandlas för förebyggande av stroke och systemisk embolism ska VKA-behandling avslutas och behandling med Xarelto påbörjas när International Normalized Ratio (INR)  $\leq 3,0$ .

För patienter som behandlas för DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser ska VKA-behandling avslutas och behandling med Xarelto påbörjas när INR  $\leq 2,5$ .

Då patienter byter från VKA till Xarelto kommer INR-värdet att vara falskt förhöjt efter intag av Xarelto. INR är inte en valid metod för att bestämma den antikoagulativa effekten av Xarelto och ska därför inte användas (se avsnitt 4.5).

#### *Byte från Xarelto till vitamin K-antagonister (VKA)*

Det finns en risk för otillräcklig antikoagulation vid byte från Xarelto till VKA. Kontinuerlig adekvat antikoagulation måste säkerställas vid varje byte till ett alternativt antikoagulantium. Det bör noteras att Xarelto kan bidra till ett förhöjt INR-värde.

Hos patienter som byter från Xarelto till VKA ska VKA ges samtidigt tills INR  $\geq 2,0$ . Under de två första dagarna av övergångsperioden ska vanlig startdosering av VKA ges, följd av VKA-dosering baserat på INR-bestämning. Så länge patienten står på både Xarelto och VKA bör INR inte testas tidigare än 24 timmar efter den föregående dosen av Xarelto, men före nästa dos. När behandling med Xarelto har avslutats kan INR bestämmas med tillförlitlighet minst 24 timmar efter den sista dosen (se avsnitt 4.5 och 5.2).

#### *Byte från parenterala antikoagulantia till Xarelto*

För patienter som står på parenterala antikoagulantia, upphör med parenterala antikoagulantia och börja med Xarelto 0-2 timmar före nästa planerade dos av det parenterala läkemedlet (t.ex. lågmolekylärt heparin), eller samtidigt som en kontinuerlig administrering av parenteralt läkemedel sätts ut (t.ex. intravenöst ofraktionerat heparin).

#### *Byte från Xarelto till parenterala antikoagulantia*

Den första dosen av parenteralt antikoagulantium ges vid den tidpunkt då nästa dos Xarelto skulle ha tagits.

### Särskilda patientgrupper

#### *Nedsatt njurfunktion*

Begränsade kliniska data från patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) tyder på att plasmakoncentrationen av rivaroxaban är signifikant förhöjd. Xarelto ska således användas med försiktighet hos dessa patienter. Användning hos patienter med kreatininclearance  $< 15$  ml/min rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och 5.2).

För patienter med måttligt (kreatininclearance 30–49 ml/min) eller svårt (kreatininclearance 15–29 ml/min) nedsatt njurfunktion gäller följande doseringsrekommendationer:

- Vid förebyggande av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer är den rekommenderade dosen 15 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2).
- Vid behandling av DVT, behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE: patienterna ska behandlas med 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna. Därefter är den rekommenderade dosen 20 mg en gång dagligen. En sänkning av dosen från 20 mg en gång dagligen till 15 mg en gång dagligen bör övervägas om patientens risk för blödning bedöms överstiga risken för återkommande DVT och LE. Rekommendationen att använda 15 mg är baserad på farmakokinetisk modellering och har inte studerats kliniskt (se avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2).

Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50–80 ml/min) (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Xarelto är kontraindicerat hos patienter med leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk, inkluderande cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 4.3 och 5.2).

#### *Äldre*

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2).

#### *Kroppsvikt*

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2).

#### *Kön*

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2).

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Xarelto för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Xarelto rekommenderas därför inte till barn under 18 års ålder.

#### *Patienter som genomgår konvertering*

Behandling med Xarelto kan initieras eller fortskrida hos patienter som kan behöva konvertering. Vid transesofagal ekokardiografi-ledd (TEE) konvertering hos patienter som inte tidigare behandlats med antikoagulantia ska behandling med Xarelto initieras minst 4 timmar innan konvertering för att säkerställa tillräcklig antikoagulation (se avsnitt 5.1 och 5.2). **För alla patienter** som ska genomgå konvertering ska det bekräftas att patienten har tagit Xarelto enligt förskrivningen. Beslutet att initiera behandlingen, och hur länge den skall pågå bör baseras på etablerade riktlinjer för antikoagulationsbehandling hos patienter som ska genomgå konvertering.

#### *Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI (perkutan koronarintervention) med stentinfällning*

Det finns begränsad erfarenhet om användning av reducerad dos, 15 mg Xarelto en gång dagligen (eller 10 mg Xarelto en gång dagligen för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion [kreatininclearance 30–49 ml/min]) med tillägg av P2Y12-hämmare i högst 12 månader till patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som behandlas med oral antikoagulation och som genomgår PCI med stentinfällning (se avsnitt 4.4 och 4.5).

#### Administreringssätt

För oralt bruk.

Tabletterna ska tas tillsammans med mat (se avsnitt 5.2).

För patienter som inte kan svälja hela tabletter kan Xarelto-tabletten krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis före användning och administreras oralt. Efter administrering av krossade Xarelto 15 mg eller 20 mg filmdragerade tabletter ska föda omedelbart ges.

Den krossade Xarelto-tabletten kan också ges via magsond efter att man försäkrat sig om att sondens placering i magsäcken är korrekt. Den krossade tabletten ska administreras i en liten mängd vatten via en magsond varefter sonden ska spolras med vatten. Efter administrering av krossade Xarelto 15 mg eller 20 mg filmdragerade tabletter ska föda omedelbart ges med enteral matning (se avsnitt 5.2).

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiv, kliniskt signifikant blödning.

Organskada eller tillstånd, som anses utgöra en ökad risk för större blödning. Detta kan omfatta pågående eller nyliga ulcerationer i magtarmkanalen, förekomst av maligna tumörer med hög blödningsrisk, nyliga hjärn- eller ryggradsskador, nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi, nyligen genomgången intrakraniell blödning, kända eller misstänkta esofagusvaricer, arteriovenösa missbildningar, vaskulära aneurysm eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar.

Samtidig behandling med andra antikoagulantia, t.ex. ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (enoxaparin, dalteparin etc), heparinderivat (fondaparinux etc), orala antikoagulantia (warfarin, dabigatranetexilat, apixaban etc), förutom vid byte av antikoagulationsbehandling under speciella omständigheter (se avsnitt 4.2) eller när UFH ges i doser som krävs för att hålla en central ven- eller artärkateter öppen (se avsnitt 4.5).

Leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk inklusive cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 5.2).

Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

### 4.4 Varningar och försiktighet

Klinisk uppföljning i enlighet med praxis för antikoagulantibehandling rekommenderas under hela behandlingsperioden.

#### Blödningsrisk

Liksom för andra antikoagulantia bör patienter som tar Xarelto observeras noggrant med avseende på tecken på blödning. Vid tillstånd med ökad blödningsrisk bör Xarelto användas med försiktighet. Administrering av Xarelto bör avbrytas om svår blödning uppstår.

I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (d.v.s. epistaxis, gingival-, gastrointestinal- och urogenitalblödningar) och anemi mer frekvent under långtidsbehandling med rivaroxaban jämfört med VKA-behandling. Som tillägg till adekvat klinisk uppföljning kan sålunda laboratorietestning av hemoglobin/hematokrit vara av värde för att upptäcka ockult blödning, då detta bedöms vara lämpligt.

Hos flera undergrupper av patienter, som anges nedan, föreligger en ökad blödningsrisk. Dessa patienter ska övervakas noga för tecken och symtom på blödningskomplikationer och anemi efter att behandlingen inletts (se avsnitt 4.8).

En oförklarlig sänkning av hemoglobinvärdet eller blodtrycket bör föranleda sökning efter ett blödningsställe.

Även om behandling med rivaroxaban inte kräver rutinmässig kontroll av exponeringen, kan bestämning av rivaroxaban-nivåer med ett kalibrerat kvantitativt test för faktor Xa vara användbart i exceptionella situationer då kännedom om exponeringen för rivaroxaban kan vara till hjälp för att fatta kliniska beslut, t.ex. vid överdosering och akut kirurgi (se avsnitt 5.1 och 5.2).



### Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) kan plasmanivåerna av rivaroxaban öka signifikant (i genomsnitt 1,6-faldigt) vilket kan leda till en ökad blödningsrisk. Xarelto ska användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15 - 29 ml/min. Användning av Xarelto hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Xarelto bör användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion som samtidigt får andra läkemedel som ökar plasmakoncentrationen av rivaroxaban (se avsnitt 4.5).

### Interaktion med andra läkemedel

Användning av Xarelto hos patienter som erhåller samtidig systemisk behandling med azol-antimykotika (såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol och posakonazol) eller HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir) rekommenderas inte. Dessa aktiva substanser är kraftiga hämmare av såväl CYP3A4 som P-gp, och kan därför öka plasmakoncentrationen av rivaroxaban i kliniskt relevant grad (i genomsnitt 2,6-faldig ökning) vilket kan medföra en ökad risk för blödning (se avsnitt 4.5).

Försiktighet bör iakttas hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som påverkar hemostasen, till exempel icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), acetylsalicylsyra eller trombocytaggregationshämmare. För patienter i riskzonen för ulcerös gastrointestinal sjukdom kan en lämplig profylaktisk behandling övervägas (se avsnitt 4.5).

### Andra riskfaktorer för blödning

Liksom andra antikoagulantia rekommenderas rivaroxaban inte till patienter som har en ökad blödningsrisk, exempelvis:

- medfödda eller förvärvade blödningsrubbingar
- okontrollerad svår arteriell hypertoni
- andra gastrointestinala sjukdomar utan aktiv ulceration som kan leda till blödningskomplikationer (t.ex. inflammatorisk tarmsjukdom, esofagit, gastrit och gastroesofageal refluxsjukdom)
- vaskulär retinopati
- bronkiektasi eller anamnes på pulmonell blödning

### Patienter med hjärtklaffsprotos

Säkerhet och effektivitet hos Xarelto har inte studerats hos patienter med hjärtklaffsprotos. Det finns därför inga data som stöder att Xarelto 20 mg (15 mg hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion) ger tillräcklig antikoagulation hos denna patientgrupp. Användning av Xarelto rekommenderas inte hos dessa patienter.

### Hemodynamiskt instabila LE-patienter eller patienter i behov av trombolys eller pulmonell embolektomi

Xarelto rekommenderas inte som ett alternativ till ofraktionerat heparin hos patienter med lungemboli som är hemodynamiskt instabila eller kan få trombolys eller pulmonell embolektomi, eftersom säkerhet och effekt av Xarelto inte har studerats i dessa kliniska situationer.

### Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI med stentinläggning

Kliniska data finns tillgängliga från en interventionsstudie med primärt mål att undersöka säkerheten hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI med stentinläggning. Data avseende effekt hos denna populationen är begränsad (se avsnitt 4.2 och 5.1). Data saknas för patienter med tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack.

### Spinal/epiduralanestesi eller punktion

När neuroaxial anestesi (spinal/epiduralanestesi) eller spinal/epiduralpunktion används löper patienter som behandlas med antikoagulantia för förebyggande av tromboemboliska komplikationer en ökad risk att utveckla ett epidural- eller spinalhematom som kan resultera i långvarig eller permanent förlamning. Risken för dessa händelser kan öka genom postoperativ användning av kvarliggande epiduralkatetrar eller samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostasen. Risken kan också öka till följd av traumatisk eller upprepade epidural- eller spinalpunktioner. Patienten bör frekvent kontrolleras avseende tecken och symtom

på neurologisk försämring (t.ex. domningar eller svaghet i benen, tarm- eller blåsdysfunktion). Om neurologisk försämring noteras är det nödvändigt med snabb diagnos och behandling. Innan en neuroaxial intervention påbörjas ska läkaren överväga fördelen kontra risken hos de patienter som har en pågående behandling med antikoagulantia liksom hos de patienter som kommer att ges antikoagulantia som trombosprofylax. Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av Xarelto 15 mg i dessa situationer. För att minska potentiella risker för blödning i samband med användning av rivaroxaban under neuroaxial spinal/epiduralanestesi eller punktion, bör den farmakokinetiska profilen för rivaroxaban beaktas. Placering eller borttagning av en epiduralkateter eller lumbalpunktion lämpar sig bäst när den antikoagulerande effekten av rivaroxaban är beräknad som låg. Den exakta tidpunkten för att nå tillräckligt låg antikoagulerande effekt för enskild patient är inte känd. För borttagning av en epiduralkateter ska, baserat på de generella farmakokinetiska egenskaperna, minst 2 halveringstider förlöpa efter den sista administreringen av rivaroxaban d.v.s. minst 18 timmar för yngre patienter och 26 timmar för äldre patienter (se avsnitt 5.2). Efter att katetern avlägsnats ska det gå minst 6 timmar innan nästa dos rivaroxaban administreras. Om traumatisk punktion förekommer ska tillförseln av rivaroxaban skjutas upp i 24 timmar.

#### Doseringsrekommendationer före och efter invasiva procedurer och kirurgiska ingrepp

Om en invasiv procedur eller ett kirurgiskt ingrepp blir nödvändigt ska Xarelto 15 mg sättas ut minst 24 timmar innan ingreppet, om så är möjligt och baserat på läkarens kliniska bedömning. Om ingreppet inte kan senareläggas bör den ökade risken för blödning vägas mot behovet av att genomföra ett akut ingrepp. Xarelto bör sättas in så snart som möjligt efter en invasiv procedur eller ett kirurgiskt ingrepp under förutsättning att den kliniska situationen så tillåter och adekvat hemostas har uppnåtts enligt beslut av behandlande läkare (se avsnitt 5.2).

#### Äldre

Blödningsrisken kan öka med stigande ålder (se avsnitt 5.2).

#### Hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, har rapporterats efter godkännandet för försäljning i samband med användning av rivaroxaban (se avsnitt 4.8). Störst risk för patienterna att utveckla dessa reaktioner tycks vara i ett tidigt skede av behandlingen. I de flesta fallen har reaktionerna inträffat under de första behandlingsveckorna. Behandling med rivaroxaban bör avbrytas om allvarliga hudutslag uppträder (t.ex. kraftiga utslag som sprider sig, med eller utan blåsbildning), eller vid något annat tecken på överkänslighet i samband med mukosala lesioner.

#### Information om hjälpämnen

Xarelto innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd ska inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### CYP3A4 och P-gp-hämmare

Samtidig administrering av rivaroxaban och ketokonazol (400 mg en gång dagligen) eller ritonavir (600 mg två gånger dagligen) ledde till en 2,6-faldig/2,5-faldig genomsnittlig ökning av AUC för rivaroxaban och en 1,7-faldig/1,6-faldig genomsnittlig ökning av  $C_{max}$  för rivaroxaban med signifikanta ökning av farmakodynamiska effekter, vilket kan leda till en ökad risk för blödning. Användning av Xarelto rekommenderas därför inte hos patienter som erhåller samtidig systemisk behandling med azol-antimykotika såsom ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol och posakonazol eller HIV-proteashämmare. Dessa aktiva substanser är kraftiga hämmare av såväl CYP3A4 som P-gp (se avsnitt 4.4).

Aktiva substanser som kraftigt hämmar endast en av elimineringsvägarna för rivaroxaban, antingen CYP3A4 eller P-gp, förväntas kunna öka plasmakoncentrationen av rivaroxaban i mindre utsträckning. Exempelvis gav klaritromycin (500 mg två gånger dagligen), ansedd som en kraftig hämmare av CYP3A4 och måttlig hämmare av P-gp, en 1,5-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,4-faldig ökning av  $C_{max}$ . Denna ökning anses inte vara kliniskt relevant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

Erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen), som måttligt hämmar CYP3A4 och P-gp, ledde till en 1,3-faldig ökning av genomsnittligt AUC och  $C_{max}$  för rivaroxaban. Denna ökning anses inte vara kliniskt relevant. Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen) till en 1,8-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6-faldig ökning av  $C_{max}$  jämfört med patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin till en 2,0-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6-faldig ökning av  $C_{max}$  jämfört med patienter med normal njurfunktion. Effekten av erytromycin är additiv till nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Flukonazol (400 mg en gång dagligen), som anses vara en måttlig hämmare av CYP3A4, gav en 1,4-faldig ökning av genomsnittligt AUC och en 1,3-faldig ökning av  $C_{max}$  för rivaroxaban. Denna ökning anses inte vara kliniskt relevant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

Baserat på de begränsade kliniska data som finns tillgängliga för dronedaron bör samtidig administrering med rivaroxaban undvikas.

#### Antikoagulantia

Efter kombinerad administrering av enoxaparin (40 mg enkeldos) och rivaroxaban (10 mg enkeldos) observerades en tilläggs effekt på anti-faktor Xa-aktiviteten utan några ytterligare effekter på koagulationstester (PT, aPTT). Enoxaparin påverkade inte farmakokinetiken för rivaroxaban. På grund av den ökade blödningsrisken ska försiktighet iaktas om patienter samtidigt behandlas med andra antikoagulantia (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### NSAID/trombocyttaggregationshämmare

Ingen kliniskt relevant förlängning av blödningstiden iaktogs efter samtidig administrering av rivaroxaban (15 mg) och 500 mg naproxen. Trots detta kan det finnas personer med ett mera uttalat farmakodynamiskt svar.

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner iaktogs när rivaroxaban administrerades samtidigt med 500 mg acetylsalicylsyra.

Klopidogrel (300 mg bolusdos följt av 75 mg underhållsdos) visade inte någon farmakokinetisk interaktion med rivaroxaban (15 mg) men en relevant ökning av blödningstiden observerades hos en subpopulation av patienterna, utan att samtidigt påverka trombocyttaggregationen, eller nivåerna av P-selektin- eller GPIIb/IIIa-receptorer.

Försiktighet ska iaktas hos patienter som samtidigt behandlas med NSAID (inklusive acetylsalicylsyra) och trombocyttaggregationshämmare eftersom dessa läkemedel vanligtvis ökar blödningsrisken (se avsnitt 4.4).

#### Warfarin

Vid byte av medicinering av patienter från vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0 – 3,0) till rivaroxaban (20 mg) eller från rivaroxaban (20 mg) till warfarin (INR 2,0 – 3,0) ökade protrombintiden/INR (Neoplastin) mer än additivt (INR-värden upp till 12 kan ses hos enskilda individer), medan effekten på aPTT, hämning av faktor Xa-aktivitet och endogen trombinpotential var additiva.

Om det är önskvärt att bestämma de farmakodynamiska effekterna av rivaroxaban under pågående byte av medicinering kan anti-faktor Xa-aktivitet, PiCT och Heptest användas eftersom dessa tester inte påverkas av warfarin. På den fjärde dagen efter den sista warfarindosen visade alla tester (inklusive PT, aPTT, hämning av faktor Xa-aktivitet och ETP) enbart effekten av rivaroxaban.

Om det är önskvärt att bestämma de farmakodynamiska effekterna av warfarin under pågående byte av medicinering kan bestämning av INR göras vid dalnivå ( $C_{trough}$ ) av rivaroxaban (24 timmar efter föregående intag av rivaroxaban), eftersom detta test vid denna tidpunkt påverkas minimalt av rivaroxaban.

Ingen farmakokinetisk interaktion mellan warfarin och rivaroxaban har observerats.

#### CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering av rivaroxaban och den kraftiga CYP3A4-induceraren rifampicin ledde till en genomsnittlig minskning av AUC på cirka 50 % för rivaroxaban och parallellt en minskning av den farmakodynamiska effekten. Samtidig användning av rivaroxaban och andra kraftiga CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesört (*Hypericum perforatum*)) kan också leda till

reducerade plasmakoncentrationer av rivaroxaban. Därför ska samtidig administrering av kraftiga CYP3A4-inducerare undvikas om inte patienten kontrolleras noggrant för tecken och symtom på trombos.

#### Andra samtidigt pågående behandlingar

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner iaktogs när rivaroxaban administrerades samtidigt med midazolam (substrat av CYP3A4), digoxin (substrat av P-gp), atorvastatin (substrat av CYP3A4 och P-gp) eller omeprazol (protonpumpshämmare). Rivaroxaban vare sig hämmar eller inducerar några viktiga CYP-isoformer såsom CYP3A4.

#### Laboratorieparametrar

Koagulationsparametrar (t.ex. PT, aPTT, HepTest) påverkas som förväntat av rivaroxabans verkningsmekanism (se avsnitt 5.1).

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Säkerhet och effekt av Xarelto hos gravida kvinnor har inte fastställts. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). På grund av den potentiella reproduktionstoxiciteten, risken för blödning och evidens för att rivaroxaban passerar placenta, är Xarelto kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Kvinnor i fertil ålder ska undvika att bli gravida under pågående behandling med rivaroxaban.

#### Amning

Säkerhet och effekt av Xarelto hos ammande kvinnor har inte fastställts. Uppgifter från djur indikerar att rivaroxaban utsöndras i modersmjölk. Xarelto är därför kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Beslut måste fattas om att antingen avsluta amningen eller sätta ut/avstå från behandling.

#### Fertilitet

Inga specifika studier med rivaroxaban har genomförts på människa för att utvärdera effekter på fertilitet. I en studie på manlig och kvinnlig fertilitet hos råttor sågs inga effekter (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Xarelto har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar såsom synkope (frekvens: mindre vanlig) och yrsel (frekvens: vanlig) har rapporterats (se avsnitt 4.8). Patienter som upplever dessa biverkningar ska inte framföra fordon eller använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för rivaroxaban har utvärderats i elva fas III-studier med 32 625 rivaroxaban-exponerade patienter (se tabell 1).

**Tabell 1: Antal patienter, maximal dygnsdos och behandlingstid i fas III-studier**

<b>Indikation</b>	<b>Antal patienter*</b>	<b>Maximal dygnsdos</b>	<b>Maximal behandlingstid</b>
Förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6 097	10 mg	39 dagar
Förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos medicinskt sjuka patienter	3 997	10 mg	39 dagar

Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser	4 556	Dag 1-21: 30 mg Dag 22 och framåt: 20 mg	21 månader
Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer	7 750	20 mg	41 månader
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter efter AKS	10 225	5 mg respektive 10 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller acetylsalicylsyra och klopidogrel eller tiklopidin	31 månader

\*Patienter som fått minst en dos rivaroxaban

De vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter som fick rivaroxaban var blödning (se avsnitt 4.4 och "Beskrivning av utvalda biverkningar" nedan). De vanligast rapporterade blödningarna ( $\geq 4\%$ ) var näsblod (5,9 %) och blödning i mag-tarmkanalen (4,2 %).

Sammanlagt fick ungefär 67% av de patienter som fått minst en dos rivaroxaban oönskade händelser som uppstod under behandling. Ungefär 22% av patienterna fick biverkningar som av prövaren bedömdes ha samband med behandlingen. Hos patienter som fått Xarelto 10 mg och genomgått höft- eller knäledsplastik respektive hos sjukhusinlagda medicinskt sjuka patienter, förekom blödningar hos ca. 6,8% respektive 12,6% och anemi hos ca. 5,9% respektive 2,1% av patienterna. Hos patienter som behandlats med antingen Xarelto 15 mg två gånger dagligen följt av 20 mg en gång dagligen för behandling av DVT eller LE, eller med 20 mg en gång dagligen för förebyggande av återkommande DVT och LE, förekom blödningar hos ca. 27,8% och anemi hos ca. 2,2% av patienterna. Hos patienter som behandlats för förebyggande av stroke och systemisk embolism förekom blödning, oavsett typ och svårighetsgrad, med en incidens av 28 per 100 patientår, och anemi med en incidens av 2,5 per 100 patientår. Hos patienter som behandlats för förebyggande av kardiovaskulär död och hjärtinfarkt efter akut koronarsyndrom (ACS) förekom blödning oavsett typ och svårighetsgrad med en incidens av 22 per 100 patientår. Anemi förekom med en incidens av 1,4 per 100 patientår.

#### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Frekvenserna av biverkningar rapporterade med Xarelto sammanfattas i tabell 2 nedan enligt klassificering av organsystem (i MedDRA) och frekvens.

Frekvenser definieras som:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ )

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ )

Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ )

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

**Tabell 2: Biverkningar som rapporterats i samband med behandling i fas III-studier**

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			
Anemi (inkl. respektive laboratorieparameter)	Trombocytemi (inkl. förhöjt trombocytvärde) <sup>A</sup>		
<b>Immunsystemet</b>			
	Allergisk reaktion, allergisk dermatit		

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>			
Yrsel, huvudvärk	Cerebral och intrakraniell blödning, synkope		
<b>Ögon</b>			
Blödning från ögat (inkl. konjunktivalblödning)			
<b>Hjärtat</b>			
	Takykardi		
<b>Blodkärl</b>			
Hypotoni, hematom			
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			
Epistaxis, hemopty			
<b>Magtarmkanalen</b>			
Gingivalblödning, blödning i magtarmkanalen (inkl. rektalblödning), gastrointestinal- och buksmärta, dyspepsi, illamående, konstipation <sup>A</sup> , diarré, kräkning <sup>A</sup>	Muntorrhet		
<b>Lever och gallvägar</b>			
	Onormal leverfunktion	Gulsot	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			
Klåda (inkl. sällsynta fall av generaliserad klåda), hudutslag, ekkymos, kutan och subkutan blödning	Urtikaria		
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>			
Smärta i extremitet <sup>A</sup>	Hemartros	Muskelblödning	Kompartmentsyndrom sekundärt till blödning
<b>Njurar och urinvägar</b>			
Urogenitala blödningar (inkl. hematuri och menorragi <sup>B</sup> ), försämrad njurfunktion (inkl. förhöjning av blodkreatinin, förhöjning av blodurea) <sup>A</sup>			Njursvikt/akut njursvikt sekundärt till blödning tillräcklig för att orsaka hypoperfusion
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>			
Feber <sup>A</sup> , perifert ödem, minskad allmän kraft och energi (inkl. trötthet, asteni)	Sjukdomskänsla (inkl. malaise)	Lokalt ödem <sup>A</sup>	

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Undersökningar</b>			
Förhöjning av transaminaser	Förhöjt bilirubin, förhöjt alkaliskt fosfat i blod <sup>A</sup> , förhöjt LDH <sup>A</sup> , förhöjt lipas <sup>A</sup> , förhöjt amylas <sup>A</sup> , förhöjt GGT <sup>A</sup>	Förhöjning av konjugerat bilirubin (med eller utan samtidig ALAT-förhöjning)	
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>			
Blödning efter ingrepp (inkl. postoperativ anemi och sårblödning), kontusion, sårsekret <sup>A</sup>		Vaskulärt pseudoaneurysm <sup>C</sup>	

A: observerad vid förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik

B: observerad vid behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser som mycket vanlig hos kvinnor <55 år

C: observerad som mindre vanlig vid förebyggande av aterotrombotiska händelser efter akut koronarsyndrom (efter perkutan koronar intervention)

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

På grund av den farmakologiska verkningsmekanismen kan användningen av Xarelto medföra en ökad risk för ockult eller overt blödning från vilken vävnad eller vilket organ som helst, vilket kan resultera i posthemorragisk anemi. Tecken, symtom och svårighetsgrad (inkluderande dödlig utgång) varierar beroende på både lokalisering och graden eller omfattningen av blödningen och/eller anemin (se avsnitt 4.9 Åtgärder vid blödning). I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (d.v.s. epistaxis, gingival-, gastrointestinal- och urogenitalblödningar) och anemi mer frekvent under långtidsbehandling med rivaroxaban jämfört med VKA-behandling. I tillägg till adekvat klinisk uppföljning kan sålunda laboratorietestning av hemoglobin/hematokrit vara av värde för att upptäcka ockult blödning, om detta bedöms vara lämpligt. Risken för blödningar kan vara förhöjd hos vissa patientgrupper, t.ex. patienter med okontrollerad, allvarlig arteriell hypertoni och/eller med samtidig behandling som påverkar hemostasen (se Blödningsrisk i avsnitt 4.4). Menstruationsblödningar kan intensifieras och/eller förlängas. Hemorragiska komplikationer kan yttra sig som svaghet, blekhet, yrsel, huvudvärk eller oförklarlig svullnad, dyspné och oförklarlig chock. I vissa fall, som konsekvens av anemi, har symtom på kardiell ischemi som bröstsmärta eller angina pectoris förekommit. Kända sekundärkomplikationer till svår blödning, som kompartmentsyndrom och njursvikt på grund av hypoperfusion har rapporterats för Xarelto. Risken för en blödning ska därför övervägas vid utvärdering av tillståndet för alla antikoagulerade patienter.

#### Observationer efter godkännandet för försäljning

Följande biverkningar som tidsmässigt sammanföll med användningen av Xarelto har rapporterats efter godkännandet för försäljning. Frekvensen av de biverkningar som rapporterats efter godkännande för försäljning kan inte beräknas.

Immunsystemet: Angioödem och allergiskt ödem (i de poolade fas III-studierna var dessa biverkningar mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )).

Lever och gallvägar: Gallstas, hepatit (inkl. hepatocellulär skada) (i de poolade fas III-studierna, var dessa biverkningar sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ )).

Blodet och lymfsystemet: Trombocytopeni (i de poolade fas III-studierna, var dessa biverkningar mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )).

Hud och subkutan vävnad: Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys (i de poolade fas III-studierna bedömdes dessa biverkningar som mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )).

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**.

## **4.9 Överdoser**

Sällsynta fall av överdosering upp till 600 mg har rapporterats utan några blödningskomplikationer eller andra biverkningar. På grund av begränsad absorption förväntas en maximal effekt utan ytterligare ökning av den genomsnittliga exponeringen i plasma uppnås vid supratherapeutiska doser om 50 mg rivaroxaban eller mer.

Det finns inte någon specifik antidot som reverserar den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban. Administrering av aktivt kol för att minska absorption kan övervägas vid fall av överdosering av rivaroxaban.

### Åtgärder vid blödning

Om blödning inträffar hos en patient som får rivaroxaban bör nästa dos senareläggas eller behandlingen sättas ut efter behov. Rivaroxaban har en halveringstid på ca. 5-13 timmar (se avsnitt 5.2). Åtgärderna ska anpassas efter blödningens svårighetsgrad och lokalisering. Lämplig symptomatisk behandling kan ges efter behov, såsom mekanisk kompression (t.ex. för svår epistaxis), kirurgisk hemostas med procedurer för blödningskontroll, vätskeersättning och hemodynamiskt stöd, blodprodukter (packade röda blodkroppar eller färskfrusen plasma, beroende på den associerade anemin eller koagulopatin) eller trombocyter.

Om blödning inte kan kontrolleras med ovanstående åtgärder kan tillförsel av ett specifikt prokoagulat medel övervägas, såsom protrombinkomplexkoncentrat (PCC), aktiverat protrombinkomplexkoncentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa). Det finns dock för närvarande mycket begränsad erfarenhet av användning av dessa medel hos personer som erhåller rivaroxaban. Rekommendationen är också baserad på begränsade icke-kliniska data. På grundval av det kliniska förloppet får avgöras om upprepade doser av faktor VIIa bör ges. Beroende på lokal tillgänglighet, bör konsultation av koagulationsexpert övervägas vid större blödningar (se avsnitt 5.1).

Protaminsulfat och K-vitamin förväntas inte påverka antikoagulationsaktiviteten hos rivaroxaban. Det finns begränsad erfarenhet av tranexamsyra och ingen erfarenhet av aminokapronsyra och aprotinin hos personer som erhåller rivaroxaban. Det finns varken någon vetenskaplig grund för fördelar eller någon erfarenhet av användning av systemisk hemostatika desmopressin hos personer som erhåller rivaroxaban. På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas rivaroxaban inte vara dialyserbart.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Direkta faktor Xa-hämmare, ATC-kod: B01AF01

#### Verkningsmekanism

Rivaroxaban är en ytterst selektiv direkt faktor Xa-hämmare med oral biotillgänglighet. Hämmning av faktor Xa avbryter den inre och yttre vägen för blodkoagulationskaskaden, vilket hämmar både bildning av trombin och bildandet av trombi. Rivaroxaban hämmar inte trombin (aktiverad faktor II) och ingen effekt på trombocyterna har påvisats.

#### Farmakodynamiska effekter

Dosberoende hämmning av faktor Xa-aktivitet har iakttagits hos människa. Protrombintiden (PT) påverkas av rivaroxaban på ett dosberoende sätt och har nära samband med plasmakoncentrationer (r-värde lika med 0,98) om Neoplastin används för analysen. Andra reagens ger andra resultat. PT-avläsningen ska göras i sekunder eftersom INR (internationellt normaliserat ratio) endast är kalibrerat och validerat för kumariner och inte kan användas för någon annan antikoagulant. Bland patienter som fått rivaroxaban för behandling av DVT och LE och förebyggande av återkommande händelser varierade 5/95-percentilerna för PT



(Neoplastin) 2–4 timmar efter tablettintag (dvs. vid tidpunkten för maximal effekt) för rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen från 17 till 32 sekunder och för rivaroxaban 20 mg en gång dagligen från 15 till 30 sekunder. Vid dalnivå (8 – 16 timmar efter tablettintag) varierade 5/95-percentilerna för 15 mg två gånger dagligen från 14 till 24 sekunder och för 20 mg en gång dagligen (18 – 30 timmar efter tablettintag) från 13 till 20 sekunder. Bland patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som fått rivaroxaban för att förebygga stroke och systemisk embolism varierade 5/95-percentilerna för PT (Neoplastin) 1-4 timmar efter tablettintag (dvs. vid tidpunkten för maximal effekt) hos patienter som behandlats med 20 mg en gång dagligen från 14 till 40 sekunder och hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som behandlats med 15 mg en gång dagligen från 10 till 50 sekunder. Vid dalnivå (16 – 36 timmar efter tablettintag) varierade 5/95-percentilerna hos patienter som behandlats med 20 mg en gång dagligen från 12 till 26 sekunder och hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som behandlats med 15 mg en gång dagligen från 12 till 26 sekunder.

I en kliniska farmakologistudie av farmakodynamiken för rivaroxaban på friska, vuxna försökspersoner (n=22), utvärderades effekten av en dos (50 IU/kg) av två olika typer av PCC, en PCC med tre faktorer (faktor II, IX och X) och en PCC med fyra faktorer (faktor II, VII, IX och X). PCC med tre faktorer minskade medelvärdet av Neoplastin PT-värdet med cirka 1,0 sekund inom 30 minuter, jämfört med en minskning på cirka 3,5 sekunder hos PCC med fyra faktorer. I jämförelse hade PCC med tre faktorer totalt en kraftigare och snabbare effekt på förändringarna i den endogena trombingeneraationen än PCC med fyra faktorer (se avsnitt 4.9).

Den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT) och HepTest förlängs också dosberoende. De rekommenderas dock inte för bedömning av den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban.

I klinisk praxis finns det inget behov av att monitorera koagulationsparametrar under behandling med rivaroxaban. Mätning kan dock ske med för rivaroxaban kalibrerade kvantitativa anti-faktor-Xa-tester om detta är kliniskt indicerat (se avsnitt 5.2).

### Klinisk effekt och säkerhet

#### *Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer*

Det kliniska programmet för Xarelto utformades för att påvisa rivaroxabans effekt för att förebygga stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer.

I den pivotala dubbelblinda ROCKET AF-studien fick 14 264 patienter antingen Xarelto 20 mg en gång dagligen (15 mg en gång dagligen för patienter med kreatininclearance 30-49 ml/min) eller warfarin titrerat till ett målvärde för INR på 2,5 (terapeutiskt intervall 2,0-3,0). Mediantiden för behandling var 19 månader med en total behandlingstid på upp till 41 månader.

34,9% av patienterna behandlades med acetylsalicylsyra och 11,4% med antiarytmika klass III inkluderande amiodaron.

Xarelto var lika bra som warfarin avseende det kombinerade primära effektmåttet bestående av stroke och systemisk embolism utanför centrala nervsystemet. I per-protokoll-populationen under behandling förekom stroke eller systemisk embolism hos 188 patienter som fått rivaroxaban (1,71% per år) respektive 241 patienter som fått warfarin (2,16% per år) (riskkvot 0,79; 95% konfidensintervall 0,66-0,96; p-värde <0,001 för 'non-inferiority'). Bland alla randomiserade patienter som analyserats enligt 'intention-to-treat'-principen, förekom detta hos 269 patienter som fått rivaroxaban (2,12% per år) respektive 306 patienter som fått warfarin (2,42% per år) (riskkvot 0,88; 95% konfidensintervall 0,74-1,03; p-värde <0,001 för 'non-inferiority', p-värde =0,117 för 'superiority'). Resultat för sekundära effektmått som testats i hierarkisk ordning i ITT-analysen visas i tabell 3.

Bland patienterna i warfaringruppen var INR-värdena inom terapeutiskt intervall (2,0-3,0) i genomsnitt 55% av tiden (median 58%, interkvartilintervall 43-71). Effekten av rivaroxaban skiljde sig inte åt i vid olika centernivåer av TTR (Time in Target Range, tid i terapeutiskt intervall 2,0-3,0) uppdelade i jämnstora kvartiler (p-värde =0,74 för interaktion). I den högsta kvartilen baserat på center var riskkvoten för rivaroxaban jämfört med warfarin 0,74 (95% konfidensintervall 0,49-1,12).

Incidensen för det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning samt icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) var likartad för bägge behandlingsgrupperna (se tabell 4).

**Tabell 3: Effekresultat från fas III ROCKET AF**

Studiepopulation	ITT-analyser av effekt hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer		
Behandlingsdos	Xarelto 20 mg en gång dagligen (15 mg en gång dagligen hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion) Incidens (100 patient-år)	Warfarin titrerat till ett målvärde för INR på 2,5 (terapeutiskt intervall 2,0-3,0) Incidens (100 patient-år)	Risikkvot (95% konfidens- intervall) p-värde, test för 'superiority'
Stroke och systemisk embolism utanför centrala nervsystemet	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Stroke, systemisk embolism utanför centrala nervsystemet och vaskulär död	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Stroke, systemisk embolism utanför centrala nervsystemet, vaskulär död och hjärtinfarkt	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 – 1,03) 0,158
Stroke	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 – 1,07) 0,221
Systemisk embolism utanför centrala nervsystemet	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 – 1,32) 0,308
Hjärtinfarkt	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 – 1,16) 0,464

**Tabell 4: Säkerhetsresultat från fas III ROCKET AF**

Studiepopulation	Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer <sup>a)</sup>		
	Xarelto 20 mg en gång dagligen (15 mg en gång dagligen hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion) Incidens (100 patient-år)	Warfarin titrerat till ett målvärde för INR på 2,5 (terapeutiskt intervall 2,0-3,0)  Incidens (100 patient-år)	Riskkvot (95% konfidens- intervall) p-värde
Allvarlig och icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96–1,11) 0,442
Allvarlig blödning	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90–1,20) 0,576
Död på grund av blödning*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31–0,79) 0,003
Blödning i kritiskt organ*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53–0,91) 0,007
Intrakraniell blödning*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47–0,93) 0,019
Sänkning av hemoglobin*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03–1,44) 0,019
Transfusion av 2 eller flera enheter av packade röda blodkroppar eller helblod*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01–1,55) 0,044
Icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96–1,13) 0,345
Död oavsett orsak	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70–1,02) 0,073

a) Säkerhetspopulation, under behandling

\* Nominellt signifikant

Utöver fas III-studien ROCKET AF har en efter godkännandet-studie genomförts, XANTUS; en prospektiv, singelarm, icke-interventions, öppen kohortstudie med central adjudicering av händelser såsom allvarlig blödning och tromboemboliska händelser. 6 785 patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer inkluderades i studien för prevention av stroke och icke-centrala nervsystemet (CNS) systemisk embolism i klinisk praxis. Medelvärden för CHADS2 och HAS-BLED poäng var båda 2,0 i XANTUS, jämfört med 3,5 respektive 2,8 i ROCKET AF. Allvarliga blödningar förekom med en incidens av 2,1 per 100 patientår. Incidensen av blödning med dödlig utgång var 0,2 per 100 patientår och intrakraniell blödning 0,4 per 100 patientår. Incidensen av stroke eller icke-CNS systemisk embolism var 0,8 per 100 patientår. Dessa observationer i klinisk praxis överensstämmer med säkerhetsprofilen för denna indikation.

#### *Patienter som genomgår konvertering*

I en prospektiv, randomiserad, öppen, multicenter, explorativ studie med blindad effektmåtsutvärdering (X-VERT) utvärderades 1504 patienter (icke behandlade och tidigare behandlade med orala antikoagulantia) med icke-valvulärt förmaksflimmer planerade för konvertering för att jämföra rivaroxaban med dosjusterad VKA (randomisering 2:1), vid förebyggande av kardiovaskulära händelser. TEE-ledd (1-5 dagars förbehandling) eller konventionell konvertering (minst 3 veckors förbehandling) användes. Det primära effektmåttet (alla typer av stroke, transitorisk ischemisk attack, systemisk embolism utanför det centrala nervsystemet, hjärtinfarkt och kardiovaskulär död) förekom hos 5 (0,5%) patienter i rivaroxaban-gruppen (n=978) och hos 5 (1,0%) patienter i VKA-gruppen (n=492; riskkvot 0,50; 95% konfidensintervall 0,15–1,73; modifierad intention-to-treat population). Det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) förekom hos 6 (0,6%) och 4 (0,8%) av patienterna i rivaroxaban- (n=988) respektive VKA-gruppen (n=499) (riskkvot

0,76;95% konfidensintervall 0,21-2,67; säkerhetspopulation). Denna explorativa studie visade att effekten och säkerheten är jämförbar mellan rivaroxaban och VKA-behandlade grupper vid konvertering.

#### *Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI med stentläggning*

En randomiserad, öppen, multicenter studie (Pioneer AF-PCI) har genomförts på 2124 patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgick PCI med stentläggning för kranskärslsjukdom för att jämföra säkerheten för två rivaroxaban-behandlingsregimer och en VKA behandling. Patienter randomiserades 1:1:1 till en övergripande 12-månadersbehandling. Patienter med tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack exkluderades.

Grupp 1 behandlades med rivaroxaban 15 mg en gång dagligen (10 mg en gång dagligen för patienter med kreatininclearance 30–49 ml/min) plus P2Y12-hämmare. Grupp 2 behandlades med rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen plus DAPT (dubbel trombocythämning t.ex. klopidogrel 75 mg [eller alternativ P2Y12-hämmare] plus lågdos acetylsalisylsyra [ASA] under 1, 6 eller 12 månader. Därefter behandlades patienterna med rivaroxaban 15 mg (eller 10 mg för patienter med kreatininclearance 30–49 ml/min) en gång dagligen plus lågdos ASA.

Grupp 3 behandlades med dosjusterad VKA plus DAPT under 1, 6 eller 12 månader. Därefter behandlades patienterna med dosjusterad VKA plus lågdos ASA.

Det primära säkerhetsmättet, kliniskt signifikanta blödningshändelser, förekom hos 109 (15,7%), 117 (16,6%) respektive 167 (24,0%) patienter i grupp 1, grupp 2 respektive grupp 3 (HR 0,59; 95% KI 0,47-0,76;  $p < 0.001$ , respektive HR 0,63; 95% KI 0,50-0,80;  $p < 0.001$ ). Det sekundära effektmättet (kombination av kardiovaskulära händelser kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke) förekom hos 41 (5,9%), 36 (5,1%) respektive 36 (5,2%) patienter i grupp 1, grupp 2 respektive grupp 3. Båda rivaroxaban-behandlingsregimerna visade en signifikant minskning av kliniska signifikanta blödningshändelser jämfört med VKA-behandlingen hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgått PCI med stent. Pioneer AF-PCI-studiens primära syfte var att utreda säkerhet. Data avseende effekt (inklusive tromboemboliska händelser) i denna patientpopulation är begränsad.

#### *Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande DVT och LE*

Det kliniska programmet för Xarelto utformades för att påvisa Xareltos effekt vid initial och fortsatt behandling av akut DVT och LE och förebyggande av återkommande händelser.

Över 9 400 patienter studerades i tre randomiserade kontrollerade fas III-studier (Einstein DVT, Einstein PE och Einstein Extension). Dessutom gjordes en på förhand specificerad poolad analys av Einstein DVT- och Einstein PE-studierna. Den sammanlagda kombinerade behandlingstiden i alla studierna var upp till 21 månader.

I Einstein DVT studerades 3 449 patienter med akut DVT vid behandling av DVT och förebyggande av återkommande DVT och LE (patienter med symtomatisk LE exkluderades från studien). Behandlingens längd var 3, 6 eller 12 månader och avgjordes av prövaren.

Under de första tre veckornas behandling av akut DVT gavs 15 mg rivaroxaban två gånger dagligen. Detta följdes av 20 mg rivaroxaban en gång dagligen.

I Einstein PE studerades 4 832 patienter med akut LE vid behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE. Behandlingens längd var 3, 6 eller 12 månader och avgjordes av prövaren.

Under de första tre veckornas behandling av akut LE gavs 15 mg rivaroxaban två gånger dagligen. Detta följdes av 20 mg rivaroxaban en gång dagligen.

I både Einstein DVT- och Einstein PE-studien, bestod jämförelsebehandlingen av enoxaparin givet i minst 5 dagar i kombination med behandling med vitamin K-antagonist tills PT/INR nådde terapeutiskt intervall ( $\geq 2,0$ ). Behandlingen fortsattes med vitamin K-antagonist som dosjusterades för att bibehålla PT/INR-värdet inom det terapeutiska intervallet 2,0-3,0.

I Einstein Extension studerades 1 197 patienter med DVT eller LE för förebyggande av återkommande DVT och LE. Behandlingstidens längd var ytterligare 6 eller 12 månader hos patienter som hade genomgått 6 till

12 månaders behandling för venös tromboembolism och avgjordes av prövaren. Xarelto 20 mg en gång dagligen jämfördes med placebo.

Alla fas III-studierna använde sig av samma på förhand definierade primära och sekundära effektmått. Det primära effektmåttet var symtomatisk återkommande VTE, vilket definierades som kombinationen av återkommande DVT, icke-dödlig LE och död oavsett orsak.

Einstein DVT-studien (se tabell 5) visade att rivaroxaban var likvärdig (non-inferior) med enoxaparin/VKA avseende det primära effektmåttet ( $p < 0,0001$  (test för non-inferiority); riskkvot: 0,680 (0,443- 1,042),  $p = 0,076$  (test för superiority)). Den på förhand specificerade sammantagna kliniska nyttan (primärt effektmått plus större blödning) rapporterades med en riskkvot på 0,67 ((95% konfidensintervall: 0,47 – 0,95), nominellt p-värde  $p = 0,027$ ) till förmån för rivaroxaban. INR-värdena var inom terapeutiskt intervall i genomsnitt 60,3% av tiden för studiens genomsnittliga behandlingstid på 189 dagar, och 55,4%, 60,1% och 62,8% av tiden i grupperna med en planerad behandlingstid på 3, 6 respektive 12 månader. I gruppen som fick enoxaparin/VKA sågs inget tydligt samband mellan genomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid inom terapeutiskt intervall på 2,0 - 3,0) på centernivå i jämnstora tertiler och incidensen av återkommande VTE ( $p$ -värde = 0,932 för interaktion). I den högsta tertilen baserat på center var riskkvoten för rivaroxaban jämfört med warfarin 0,69 (95% konfidensintervall: 0,35 - 1,35).

Incidensen för det primära säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) såväl som det sekundära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) var likartad i bägge behandlingsgrupperna.

**Tabell 5: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein DVT**

Studiepopulation	3 449 patienter med symtomatisk akut djup ventrombos	
Behandlingsdos och -längd	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 eller 12 månader N=1 731	Enoxaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 eller 12 månader N=1 718
Symtomatisk återkommande VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Symtomatisk återkommande LE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Symtomatisk återkommande DVT	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Symtomatisk LE och DVT	1 (0,1%)	0
Dödlig LE/Död där LE inte kan uteslutas	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Allvarlig blödning	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen i tre veckor följt av 20 mg en gång dagligen

b) Enoxaparin i minst 5 dagar överlappat med och följt av VKA

\*  $p < 0,0001$  (non-inferiority visavi en på förhand definierad riskkvot på 2,0); riskkvot: 0,680 (0,443 – 1,042),  $p = 0,076$  (superiority)

Einstein PE-studien (se tabell 6) visade att rivaroxaban var likvärdig (non-inferior) med enoxaparin/VKA avseende det primära effektmåttet ( $p = 0,0026$  (test för non-inferiority); riskkvot: 1,123 (0,749-1,684)). Den på förhand specificerade sammantagna kliniska nyttan (primärt effektmått plus större blödning) rapporterades med en riskkvot på 0,849 ((95% konfidensintervall: 0,633 – 1,139), nominellt p-värde  $p = 0,275$ ). INR-värdena var inom terapeutiskt intervall i genomsnitt 63% av tiden för studiens genomsnittliga behandlingstid på 215 dagar, och 57%, 62% och 65% av tiden i grupperna med en planerad behandlingstid på 3, 6 respektive 12 månader. I gruppen som fick enoxaparin/VKA sågs inget tydligt samband mellan genomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid inom terapeutiskt intervall på 2,0 - 3,0) på centernivå i

jämnstora tertiler och incidensen av återkommande VTE (p-värde =0,082 för interaktion). I den högsta tertilen baserat på center var riskkvoten för rivaroxaban jämfört med warfarin 0,642 (95% konfidensintervall: 0,277 - 1,484).

Incidensen för det primära säkerhetsmålet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) var något lägre i rivaroxabangruppen (10,3% (249/2412)) än i enoxaparin/VKA-gruppen (11,4% (2704/2405)). Incidensen av det sekundära säkerhetsmålet (allvarlig blödning) var lägre i rivaroxabangruppen (1,1% (26/2412)) än i enoxaparin/VKA-gruppen (2,2% (52/2405)) med en riskkvot på 0,493 (95% konfidensintervall: 0,308 – 0,789).

**Tabell 6: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein PE**

Studiepopulation	4 832 patienter med symtomatisk akut lungemboli	
Behandlingsdos och -längd	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 eller 12 månader N=2 419	Enoxaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 eller 12 månader N=2 413
Symtomatisk återkommande VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Symtomatisk återkommande LE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Symtomatisk återkommande DVT	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Symtomatisk LE och DVT	0	2 (<0,1%)
Dödlig LE/Död där LE inte kan uteslutas	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Allvarlig blödning	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen i tre veckor följt av 20 mg en gång dagligen

b) Enoxaparin i minst 5 dagar, överlappat med och följt av VKA

\*  $p < 0,0026$  (non-inferiority visavi en på förhand definierad riskkvot på 2,0); riskkvot: 1,123 (0,749 – 1,684)

En på förhand specificerad poolad analys av utfallet av Einstein DVT- och Einstein PE-studierna gjordes (se tabell 7).

**Tabell 7: Effekt- och säkerhetsresultat från poolad analys av fas III Einstein DVT och Einstein PE**

Studiepopulation	8 281 patienter med symtomatisk akut djup ventrombos eller lungemboli	
Behandlingsdos och -längd	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 eller 12 månader N=4 150	Enoxaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 eller 12 månader N=4 131
Symtomatisk återkommande VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Symtomatisk återkommande LE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Symtomatisk återkommande DVT	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Symtomatisk LE och DVT	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Dödlig LE/Död där LE inte kan uteslutas	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Allvarlig blödning	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen i tre veckor följt av 20 mg en gång dagligen

b) Enoxaparin i minst 5 dagar, överlappat med och följt av VKA

\*  $p < 0,0001$  (non-inferiority visavi en på förhand definierad riskkvot på 1,75); riskkvot: 0,886 (0,661 – 1,186)

Den på förhand specificerade sammantagna kliniska nyttan (primärt effektmått plus allvarlig blödning) för den poolade analysen rapporterades med en riskkvot på 0,771 ((95% konfidensintervall: 0,614 – 0,967), nominellt p-värde  $p=0,0244$ ).

I Einstein Extension-studien (se tabell 8) var rivaroxaban överlägsen placebo avseende primära och sekundära effektmått. För det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) sågs en icke-signifikant numeriskt högre incidens för patienter som behandlades med rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med placebo. För det sekundära säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) sågs högre incidens för patienter som behandlades med rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med placebo.

**Tabell 8: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein Extension**

Studiepopulation	1 197 patienter, fortsatt behandling och förebyggande av återkommande venös tromboembolism	
Behandlingsdos och -längd	Xarelto <sup>a)</sup> 6 eller 12 månader N=602	Placebo 6 eller 12 månader N=594
Symtomatisk återkommen VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Symtomatisk återkommande LE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Symtomatisk återkommande DVT	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Dödlig LE/Död där LE inte kan uteslutas	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Allvarlig blödning	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Kliniskt relevant icke-allvarlig blödning	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen

\*  $p < 0,0001$  (superiority), riskkvot: 0,185 (0,087 – 0,393)

Utöver fas III-programmet EINSTEIN har en prospektiv, icke-interventions, öppen kohortstudie (XALIA) genomförts med central adjudicering av händelser såsom återkommande VTE, allvarliga blödningar och död. 5 142 patienter med akut DVT inkluderades i studien för att undersöka den långsiktiga säkerheten för rivaroxaban jämfört med standard-antikoagulationsbehandling i klinisk praxis. Andelen allvarliga blödningar, återkommande VTE samt alla dödsorsaker för rivaroxaban var 0,7%, 1,4% respektive 0,5%. Det fanns skillnader i patienters baslinjedata som inkluderade ålder, cancer och njurfunktion. En fördefinierad så kallad stratifierad propensity score analys användes för att justera för uppmätta skillnader i baslinjedata. Kvarvarande störfaktorer kan dock, trots detta, påverka resultatet. Justerade riskkvoter användes för att jämföra rivaroxaban och standardbehandling avseende allvarliga blödningar, återkommande VTE samt alla dödsorsaker. Riskkvoterna var 0,77 (95% KI 0,40-1,50), 0,91 (95% KI 0,54-1,54) respektive 0,51 (95% KI 0,24-1,07).

Dessa resultat hos patienter som observerades i klinisk praxis överensstämmer med den fastställda säkerhetsprofilen för denna indikation.

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Xarelto för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av tromboemboliska händelser. Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Xarelto för alla grupper av den pediatrika populationen för förebyggande av tromboemboliska händelser (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Rivaroxaban absorberas snabbt, varvid maximala koncentrationer ( $C_{max}$ ) uppnås 2–4 timmar efter tablettintag.

Den orala absorptionen av rivaroxaban är nästan fullständig och den orala biotillgängligheten är hög (80 – 100%) för en dos på en tablett á 2,5 mg och 10 mg, oavsett om dosen intas på fastande mage eller i samband med föda. Intag tillsammans med föda påverkar inte AUC eller  $C_{max}$  för rivaroxaban vid dosen 2,5 mg och 10 mg.

På grund av minskad absorptionsgrad är den orala biotillgängligheten för 20 mg-tabletten 66% på fastande mage. När Xarelto 20 mg tabletter tas tillsammans med föda ökar genomsnittligt AUC med 39% jämfört



med tablettintag på fastande mage, vilket indikerar så gott som fullständig absorption och hög oral biotillgänglighet. Xarelto 15 mg och 20 mg ska tas tillsammans med föda (se avsnitt 4.2).

Rivaroxabans farmakokinetik är på fastande mage i det närmaste linjär upp till 15 mg en gång dagligen. Vid intag tillsammans med föda uppvisar Xarelto 10 mg, 15 mg och 20 mg dosproportionalitet. Vid högre doser av rivaroxaban ses en upplösningsbegränsad absorption med minskad biotillgänglighet och minskad absorptionshastighet vid ökad dos. Variabiliteten i farmakokinetiken för rivaroxaban är måttlig med en interindividuell variabilitet (CV%) som sträcker sig från 30% till 40%.

Absorptionen av rivaroxaban är beroende av platsen för dess frisättning i mag-tarmkanalen. En minskning på 29 % och 56 % av AUC och  $C_{max}$  jämfört med tablett rapporterades när rivaroxabangranulat frisattes i den proximala tunntarmen. Exponeringen minskar ytterligare när rivaroxaban frisätts i den distala tunntarmen eller colon ascendens. Administrering av rivaroxaban distalt om magsäcken bör således undvikas eftersom det kan leda till nesatt absorption och tillhörande rivaroxabanexponering.

Biotillgängligheten (AUC och  $C_{max}$ ) var jämförbar för 20 mg rivaroxaban administrerat oralt som en krossad tablett blandad med äppelmos, eller upplöst i vatten, och administrering via en magsond följt av en flytande måltid, jämfört med en hel tablett. Med tanke på den förutsägbara dosproportionerliga farmakokinetiska profilen för rivaroxaban kan resultaten för biotillgänglighet från den här studien troligtvis appliceras på lägre doser av rivaroxaban.

### Distribution

Plasmaproteinbindningen hos människa är hög, cirka 92% till 95% med huvudsaklig bindning till serumalbumin. Distributionsvolymen är måttlig, varvid  $V_{ss}$  är cirka 50 liter.

### Metabolism och eliminering

Av tillförd dos rivaroxaban undergår ca två tredjedelar metabolisk nedbrytning, varav hälften därefter elimineras renalt och hälften via faeces. Den sista tredjedelen av tillförd dos utsöndras direkt via njurarna som oförändrad aktiv substans i urinen, huvudsakligen genom aktiv renal sekretion.

Rivaroxaban metaboliseras via CYP3A4, CYP2J2 och CYP-oberoende mekanismer. Oxidativ nedbrytning av morfolinondelen och hydrolys av amidbindningarna är de huvudsakliga ställena för biotransformation. Baserat på *in vitro*-undersökningar är rivaroxaban ett substrat för transportproteinerna P-gp (P-glycoprotein) och Bcrp (breast cancer resistance protein).

Oförändrat rivaroxaban är den viktigaste föreningen i human plasma utan att några viktigare eller aktiva cirkulerande metaboliter förekommer. Med ett systemiskt clearance på omkring 10 l/h kan rivaroxaban klassificeras som en substans med lågt clearance. Efter intravenös administrering av 1 mg är eliminationshalveringstiden ungefär 4,5 timmar. Efter oral administrering begränsas eliminationen av absorptionshastigheten. Rivaroxaban elimineras från plasma med genomsnittliga halveringstider på 5 till 9 timmar hos unga individer, och med terminala halveringstider på 11 till 13 timmar hos äldre.

### Särskilda populationer

#### *Kön*

Det fanns inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik och farmakodynamik mellan manliga och kvinnliga patienter.

#### *Äldre*

Äldre patienter visade högre plasmakoncentrationer än yngre patienter med genomsnittliga AUC-värden omkring 1,5-faldigt högre, huvudsakligen på grund av reducerad total clearance och njurclearance. Ingen dosjustering är nödvändig.

#### *Olika viktkategorier*

Extrema kroppsvikter (<50 kg eller >120 kg) hade endast en liten inverkan på plasmakoncentrationer av rivaroxaban (mindre än 25 %). Ingen dosjustering är nödvändig.

#### *Interetniska skillnader*

Inga kliniskt relevanta interetniska skillnader bland kaukasiska, afroamerikanska, latinamerikanska, japanska eller kinesiska patienter iaktogs beträffande farmakokinetiken och farmakodynamiken för rivaroxaban.

### *Nedsatt leverfunktion*

Cirrotiska patienter med lätt nedsatt leverfunktion (klassificerade som Child Pugh A) uppvisade endast mindre förändringar i farmakokinetiken för rivaroxaban (1,2-faldig ökning av rivaroxaban AUC i genomsnitt), nästan jämförbara med deras matchade friska kontrollgrupp. Hos cirrotiska patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (klassificerad som Child Pugh B) ökade genomsnittligt AUC för rivaroxaban signifikant 2,3-faldigt i jämförelse med friska frivilliga. Obundet AUC ökade 2,6-faldigt. Dessa patienter hade även en minskad renal elimination av rivaroxaban, i likhet med patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Det finns inga data på patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Hämningen av faktor Xa-aktivitet ökade med en faktor på 2,6 hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion i jämförelse med friska frivilliga. Förlängning av PT ökade på samma sätt med en faktor på 2,1. Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion var känsligare för rivaroxaban vilket resulterade i ett brantare PK/PD-förhållande mellan koncentration och PT.

Xarelto är kontraindicerat hos patienter med leversjukdom förknippad med koagulopati och en kliniskt relevant blödningsrisk, inkluderande cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 4.3).

### *Nedsatt njurfunktion*

Det fanns en ökning av rivaroxabanexponeringen som motsvaras av minskningen i njurfunktion vid bedömning genom mätningar av kreatininclearance. Hos personer med lätt (kreatininclearance 50–80 ml/min), måttligt (kreatininclearance 30–49 ml/min) och svårt (kreatininclearance 15–29 ml/min) nedsatt njurfunktion var plasmakoncentrationerna för rivaroxaban (AUC) 1,4-, 1,5- respektive 1,6-faldigt förhöjda. Motsvarande öknings av de farmakodynamiska effekterna var mera uttalade. Hos personer med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion var den totala inhibitionen av faktor Xa-aktiviteten förhöjd med en faktor 1,5, 1,9 respektive 2,0 jämfört med friska frivilliga. Förlängningen av PT ökade på liknande sätt med en faktor 1,3, 2,2 respektive 2,4. Det finns inga tillgängliga data från patienter med kreatininclearance <15 ml/min.

På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas rivaroxaban inte vara dialyserbart.

Användning hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte. Xarelto bör användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15–29 ml/min (se avsnitt 4.4).

### Farmakokinetiska data hos patienter

Hos patienter som fick 20 mg rivaroxaban en gång dagligen för behandling av akut DVT var det geometriska medelvärdet av koncentrationen (90% prediktionsintervall) 2-4 timmar respektive ca. 24 timmar efter dosintag (vilket ungefärligen motsvarar maximala och minimala koncentrationer under doseringsintervallet) 215 (22 – 535) respektive 32 (6 – 239) µg/l.

### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Det farmakokinetiska/farmakodynamiska (PK/PD) förhållandet mellan plasmakoncentrationen för rivaroxaban och flera farmakodynamiska parametrar (hämning av faktor Xa, PT, aPTT, Heptest) har utvärderats efter administrering av varierande doser (5-30 mg två gånger dagligen). Förhållandet mellan rivaroxabankoncentrationen och faktor Xa-aktiviteten beskrevs bäst av en  $E_{max}$ -modell. För PT beskrevs data generellt bättre av den linjära intercept-modellen. Beroende på de olika PT-reagens som använts varierade lutningen avsevärt. När Neoplastin PT användes var baslinjen för PT ungefär 13 s och lutningen var omkring 3 till 4 s/(100 µg/l). Resultaten från PK/PD-analyserna från fas II och III överensstämde med de data som fastställdes hos friska frivilliga.

### Pediatrik population

Säkerhet och effekt har inte fastställts för barn och ungdomar upp till 18 år.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet (enstaka dosering) fototoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet och juvenil toxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Effekten som observerats vid allmäntoxicitetsstudier (upprepad dosering) förklaras huvudsakligen av den uttalade farmakodynamiska aktiviteten hos rivaroxaban. Hos råttor har man vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer sett en ökning av plasmanivåerna IgG och IgA.

Hos rätta sågs inte några effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet relaterad till den farmakologiska verkningsmekanismen hos rivaroxaban (t.ex. blödningsskomplikationer). Embryo-fetal toxicitet (post-implantalt förlust, fördröjd/progressiv benbildning, multipla svagt färgade hepatiska fläckar) och en ökad förekomst av vanliga missbildningar och placentala förändringar har observerats vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer. I pre- och postnatale studier på rätta sågs minskad livsduglighet hos avkomman vid doser som var toxiska för mödrarna.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa  
Kroskarmellosnatrium  
Laktosmonohydrat  
Hypromellos  
Natriumlaurilsulfat  
Magnesiumstearat

#### Filmdragering:

Makrogol 3350  
Hypromellos  
Titandioxid (E171)  
Röd järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PP/Aluminiumfolieblister i kartong med 10, 14, 28, 42 eller 98 filmdragerade tabletter eller perforerat endosblister i kartong med 10 x 1, 100 x 1 eller i multipelförpackning med 100 (10 förpackningar om 10 x 1) filmdragerade tabletter.

HDPE-burkar med 100 filmdragerade tabletter med PP-skruvlock.

PP/Aluminiumfolieblister i en fickförpackning innehållande 42 filmdragerade tabletter Xarelto 15 mg och 7 filmdragerade tabletter Xarelto 20 mg (upptrappningsförpackning).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036, EU/1/08/472/038, EU/1/08/472/040

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 30 september 2008  
Datum för den senaste förnyelsen: 22 maj 2013

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu> och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xarelto 20 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg rivaroxaban.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 21,76 mg laktos (som monohydrat), se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Brunröda, runda bikonvexa tabletter (6 mm diameter, 9 mm krökningsradie) märkta med BAYER-korset på en sida och "20" och en triangel på den andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer med en eller flera riskfaktorer, såsom hjärtsvikt, hypertoni, ålder  $\geq 75$  år, diabetes mellitus, tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack.

Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE), och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna. (Se avsnitt 4.4 avseende hemodynamiskt instabila patienter med lungemboli.)

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

##### *Förebyggande av stroke och systemisk embolism*

Rekommenderad dos är 20 mg en gång dagligen, vilket också är den rekommenderade maxdosen.

Xarelto är avsett för långtidsbehandling under förutsättning att nyttan av att förebygga stroke och systemisk embolism överväger risken för blödning (se avsnitt 4.4).

Om en dos glöms ska patienten ta Xarelto omedelbart och fortsätta följande dag som tidigare med en tablett dagligen. Dosen ska inte fördubblas under en och samma dag för att kompensera för en glömd dos.

##### *Behandling av DVT, behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE*

Rekommenderad dos för initial behandling av akut DVT eller LE är 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna, följt av 20 mg en gång dagligen för fortsatt behandling och förebyggande av återkommande DVT och LE, såsom angivet i tabellen nedan:

	Dosering	Maximal dygnsdos
Dag 1-21	15 mg två gånger dagligen	30 mg

Dag 22 och framåt	20 mg en gång dagligen	20 mg
-------------------	------------------------	-------

För att underlätta doseringsbytet för behandling av DVT/LE från 15 mg till 20 mg efter dag 21 finns för de fyra första veckorna en upptrappingsförpackning av Xarelto tillgänglig (se avsnitt 6.5).

Behandlingslängden ska anpassas individuellt efter noggrann bedömning av nyttan av behandlingen jämfört med risken för blödning (se avsnitt 4.4). Kort behandlingstid (som minst 3 månader) bör baseras på övergående riskfaktorer (t.ex. nyligen genomgången kirurgi, trauma, immobilisering) och längre behandlingstid bör baseras på permanenta riskfaktorer eller idiopatisk DVT eller LE.

Om en dos glöms under behandlingsfasen med 15 mg två gånger dagligen (dag 1-21) ska patienten ta Xarelto omedelbart för att säkerställa intag av 30 mg Xarelto dagligen. I detta fall kan två 15 mg tabletter tas samtidigt. Följande dag ska patienten fortsätta med det vanliga intaget av 15 mg två gånger dagligen som rekommenderat.

Om en dos glöms under behandlingsfasen med en tablett dagligen (dag 22 och framåt), ska patienten ta Xarelto omedelbart och fortsätta följande dag som tidigare med en tablett dagligen. Dosen ska inte fördubblas under en och samma dag för att kompensera för en glömd dos.

#### *Byte från vitamin K-antagonister (VKA) till Xarelto*

För patienter som behandlas för förebyggande av stroke och systemisk embolism ska VKA-behandling avslutas och behandling med Xarelto påbörjas när International Normalized Ratio (INR)  $\leq 3,0$ .

För patienter som behandlas för DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser ska VKA-behandling avslutas och behandling med Xarelto påbörjas när INR  $\leq 2,5$ .

Då patienter byter från VKA till Xarelto kommer INR-värdet att vara falskt förhöjt efter intag av Xarelto. INR är inte en valid metod för att bestämma den antikoagulatoriska effekten av Xarelto och ska därför inte användas (se avsnitt 4.5).

#### *Byte från Xarelto till vitamin K-antagonister (VKA)*

Det finns en risk för otillräcklig antikoagulation vid byte från Xarelto till VKA. Kontinuerlig adekvat antikoagulation måste säkerställas vid varje byte till ett alternativt antikoagulantium. Det bör noteras att Xarelto kan bidra till ett förhöjt INR-värde.

Hos patienter som byter från Xarelto till VKA ska VKA ges samtidigt tills INR  $\geq 2,0$ . Under de två första dagarna av övergångsperioden ska vanlig startdosering av VKA ges, följd av VKA-dosering baserat på INR-bestämning. Så länge patienten står på både Xarelto och VKA bör INR inte testas tidigare än 24 timmar efter den föregående dosen av Xarelto, men före nästa dos. När behandling med Xarelto har avslutats kan INR bestämmas med tillförlitlighet minst 24 timmar efter den sista dosen (se avsnitt 4.5 och 5.2).

#### *Byte från parenterala antikoagulantia till Xarelto*

För patienter som står på parenterala antikoagulantia, upphör med parenterala antikoagulantia och börja med Xarelto 0-2 timmar före nästa planerade dos av det parenterala läkemedlet (t.ex. lågmolekylärt heparin), eller samtidigt som en kontinuerlig administrering av parenteralt läkemedel sätts ut (t.ex. intravenöst ofraktionerat heparin).

#### *Byte från Xarelto till parenterala antikoagulantia*

Den första dosen av parenteralt antikoagulantium ges vid den tidpunkt då nästa dos Xarelto skulle ha tagits.

### Särskilda patientgrupper

#### *Nedsatt njurfunktion*

Begränsade kliniska data från patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) tyder på att plasmakoncentrationen av rivaroxaban är signifikant förhöjd. Xarelto ska således användas med försiktighet hos dessa patienter. Användning hos patienter med kreatininclearance  $< 15$  ml/min rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och 5.2).

För patienter med måttligt (kreatininclearance 30–49 ml/min) eller svårt (kreatininclearance 15–29 ml/min) nedsatt njurfunktion gäller följande doseringsrekommendationer:

- Vid förebyggande av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer är den rekommenderade dosen 15 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2).
- Vid behandling av DVT, behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE: patienterna ska behandlas med 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna. Därefter är den rekommenderade dosen 20 mg en gång dagligen. En sänkning av dosen från 20 mg en gång dagligen till 15 mg en gång dagligen bör övervägas om patientens risk för blödning bedöms överstiga risken för återkommande DVT och LE. Rekommendationen att använda 15 mg är baserad på farmakokinetisk modellering och har inte studerats kliniskt (se avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2).

Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50–80 ml/min) (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Xarelto är kontraindicerat hos patienter med leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk, inkluderande cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 4.3 och 5.2).

#### *Äldre*

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2).

#### *Kroppsvikt*

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2).

#### *Kön*

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt för Xarelto för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Xarelto rekommenderas därför inte till barn under 18 års ålder.

#### *Patienter som genomgår konvertering*

Behandling med Xarelto kan initieras eller fortskrida hos patienter som kan behöva konvertering. Vid transesofagal ekokardiografi-ledd (TEE) konvertering hos patienter som inte tidigare behandlats med antikoagulantia ska behandling med Xarelto initieras minst 4 timmar innan konvertering för att säkerställa tillräcklig antikoagulation (se avsnitt 5.1 och 5.2). **För alla patienter** som ska genomgå konvertering ska det bekräftas att patienten har tagit Xarelto enligt förskrivningen. Beslutet att initiera behandlingen, och hur länge den skall pågå bör baseras på etablerade riktlinjer för antikoagulationsbehandling hos patienter som ska genomgå konvertering.

#### *Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI (perkutan koronarintervention) med stentinsläggnings*

Det finns begränsad erfarenhet om användning av reducerad dos, 15 mg Xarelto en gång dagligen (eller 10 mg Xarelto en gång dagligen för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion [kreatininclearance 30–49 ml/min]) med tillägg av P2Y12-hämmare i högst 12 månader till patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som behandlas med oral antikoagulation och som genomgår PCI med stentinsläggnings (se avsnitt 4.4 och 4.5).

#### Administreringssätt

För oralt bruk.

Tabletterna ska tas tillsammans med mat (se avsnitt 5.2).

För patienter som inte kan svälja hela tabletter kan Xarelto-tabletten krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis före användning och administreras oralt. Efter administrering av krossade Xarelto 15 mg eller 20 mg filmdragerade tabletter ska föda omedelbart ges.

Den krossade Xarelto-tabletten kan också ges via magsond efter att man försäkrats sig om att sondens placering i magsäcken är korrekt. Den krossade tabletten ska administreras i en liten mängd vatten via en magsond varefter sonden ska spolas med vatten. Efter administrering av krossade Xarelto 15 mg eller 20 mg filmdragerade tabletter ska föda omedelbart ges med enteral matning (se avsnitt 5.2).

### 4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiv, kliniskt signifikant blödning.

Organskada eller tillstånd, som anses utgöra en ökad risk för större blödning. Detta kan omfatta pågående eller nyliga ulcerationer i magtarmkanalen, förekomst av maligna tumörer med hög blödningsrisk, nyliga hjärn- eller ryggradsskador, nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi, nyligen genomgången intrakraniell blödning, kända eller misstänkta esofagusvaricer, arteriovenösa missbildningar, vaskulära aneurysm eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar.

Samtidig behandling med andra antikoagulantia, t.ex. ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (enoxaparin, dalteparin etc), heparinderivat (fondaparinux etc), orala antikoagulantia (warfarin, dabigatranetexilat, apixaban etc), förutom vid byte av antikoagulationsbehandling under speciella omständigheter (se avsnitt 4.2) eller när UFH ges i doser som krävs för att hålla en central ven- eller artärkateter öppen (se avsnitt 4.5).

Leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk inklusive cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 5.2).

Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

### 4.4 Varningar och försiktighet

Klinisk uppföljning i enlighet med praxis för antikoagulantibehandling rekommenderas under hela behandlingsperioden.

#### Blödningsrisk

Liksom för andra antikoagulantia bör patienter som tar Xarelto observeras noggrant med avseende på tecken på blödning. Vid tillstånd med ökad blödningsrisk bör Xarelto användas med försiktighet. Administrering av Xarelto bör avbrytas om svår blödning uppstår.

I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (d.v.s. epistaxis, gingival-, gastrointestinal- och urogenitalblödningar) och anemi mer frekvent under långtidsbehandling med rivaroxaban jämfört med VKA-behandling. Som tillägg till adekvat klinisk uppföljning kan sålunda laboratorietestning av hemoglobin/hematokrit vara av värde för att upptäcka ockult blödning, då detta bedöms vara lämpligt.

Hos flera undergrupper av patienter, som anges nedan, föreligger en ökad blödningsrisk. Dessa patienter ska övervakas noga för tecken och symtom på blödningskomplikationer och anemi efter att behandlingen inletts (se avsnitt 4.8).

En oförklarlig sänkning av hemoglobinvärdet eller blodtrycket bör föranleda sökning efter ett blödningsställe.

Även om behandling med rivaroxaban inte kräver rutinmässig kontroll av exponeringen, kan bestämning av rivaroxaban-nivåer med ett kalibrerat kvantitativt test för faktor Xa vara användbart i exceptionella situationer då kännedom om exponeringen för rivaroxaban kan vara till hjälp för att fatta kliniska beslut, t.ex. vid överdosering och akut kirurgi (se avsnitt 5.1 och 5.2).



### Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) kan plasmanivåerna av rivaroxaban öka signifikant (i genomsnitt 1,6-faldigt) vilket kan leda till en ökad blödningsrisk. Xarelto ska användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15 - 29 ml/min. Användning av Xarelto hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Xarelto bör användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion som samtidigt får andra läkemedel som ökar plasmakoncentrationen av rivaroxaban (se avsnitt 4.5).

### Interaktion med andra läkemedel

Användning av Xarelto hos patienter som erhåller samtidig systemisk behandling med azol-antimykotika (såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol och posakonazol) eller HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir) rekommenderas inte. Dessa aktiva substanser är kraftiga hämmare av såväl CYP3A4 som P-gp, och kan därför öka plasmakoncentrationen av rivaroxaban i kliniskt relevant grad (i genomsnitt 2,6-faldig ökning) vilket kan medföra en ökad risk för blödning (se avsnitt 4.5).

Försiktighet bör iaktas hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som påverkar hemostasen, till exempel icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), acetylsalicylsyra eller trombocytaggregationshämmare. För patienter i riskzonen för ulcerös gastrointestinal sjukdom kan en lämplig profylaktisk behandling övervägas (se avsnitt 4.5).

### Andra riskfaktorer för blödning

Liksom andra antikoagulantia rekommenderas rivaroxaban inte till patienter som har en ökad blödningsrisk, exempelvis:

- medfödda eller förvärvade blödningsrubbningar
- okontrollerad svår arteriell hypertoni
- andra gastrointestinala sjukdomar utan aktiv ulceration som kan leda till blödningskomplikationer (t.ex. inflammatorisk tarmsjukdom, esofagit, gastrit och gastroesofageal refluxsjukdom)
- vaskulär retinopati
- bronkiektasi eller anamnes på pulmonell blödning

### Patienter med hjärtklaffsprotos

Säkerhet och effektivitet hos Xarelto har inte studerats hos patienter med hjärtklaffsprotos. Det finns därför inga data som stöder att Xarelto 20 mg (15 mg hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion) ger tillräcklig antikoagulation hos denna patientgrupp. Användning av Xarelto rekommenderas inte hos dessa patienter.

### Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI med stentläggning

Kliniska data finns tillgängliga från en interventionsstudie med primärt mål att undersöka säkerheten hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI med stentläggning. Data avseende effekt hos denna populationen är begränsad (se avsnitt 4.2 och 5.1). Data saknas för patienter med tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack.

### Hemodynamiskt instabila LE-patienter eller patienter i behov av trombolys eller pulmonell embolektomi

Xarelto rekommenderas inte som ett alternativ till ofraktionerat heparin hos patienter med lungemboli som är hemodynamiskt instabila eller kan få trombolys eller pulmonell embolektomi, eftersom säkerhet och effekt av Xarelto inte har studerats i dessa kliniska situationer.

### Spinal/epiduralanestesi eller punktion

När neuroaxial anestesi (spinal/epiduralanestesi) eller spinal/epiduralpunktion används löper patienter som behandlas med antikoagulantia för förebyggande av tromboemboliska komplikationer en ökad risk att utveckla ett epidural- eller spinalhematom som kan resultera i långvarig eller permanent förlamning. Risken för dessa händelser kan öka genom postoperativ användning av kvarliggande epiduralkatetrar eller samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostasen. Risken kan också öka till följd av traumatisk eller upprepade epidural- eller spinalpunktioner. Patienten bör frekvent kontrolleras avseende tecken och symtom

på neurologisk försämring (t.ex. domningar eller svaghet i benen, tarm- eller blåsdysfunktion). Om neurologisk försämring noteras är det nödvändigt med snabb diagnos och behandling. Innan en neuroaxial intervention påbörjas ska läkaren överväga fördelen kontra risken hos de patienter som har en pågående behandling med antikoagulantia liksom hos de patienter som kommer att ges antikoagulantia som trombosprofylax. Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av Xarelto 20 mg i dessa situationer. För att minska potentiella risker för blödning i samband med användning av rivaroxaban under neuroaxial spinal/epiduralanestesi eller punktion, bör den farmakokinetiska profilen för rivaroxaban beaktas. Placering eller borttagning av en epiduralkateter eller lumbalpunktion lämpar sig bäst när den antikoagulerande effekten av rivaroxaban är beräknad som låg. Den exakta tidpunkten för att nå tillräckligt låg antikoagulerande effekt för enskild patient är inte känd.

För borttagning av en epiduralkateter ska, baserat på de generella farmakokinetiska egenskaperna, minst 2 halveringstider förlöpa efter den sista administreringen av rivaroxaban d.v.s. minst 18 timmar för yngre patienter och 26 timmar för äldre patienter (se avsnitt 5.2). Efter att katetern avlägsnats ska det gå minst 6 timmar innan nästa dos rivaroxaban administreras.

Om traumatisk punktion förekommer ska tillförseln av rivaroxaban skjutas upp i 24 timmar.

#### Doseringsrekommendationer före och efter invasiva procedurer och kirurgiska ingrepp

Om en invasiv procedur eller ett kirurgiskt ingrepp blir nödvändigt ska Xarelto 20 mg sättas ut minst 24 timmar innan ingreppet, om så är möjligt och baserat på läkarens kliniska bedömning. Om ingreppet inte kan senareläggas bör den ökade risken för blödning vägas mot behovet av att genomföra ett akut ingrepp. Xarelto bör sättas in så snart som möjligt efter en invasiv procedur eller ett kirurgiskt ingrepp under förutsättning att den kliniska situationen så tillåter och adekvat hemostas har uppnåtts enligt beslut av behandlande läkare (se avsnitt 5.2).

#### Äldre

Blödningsrisken kan öka med stigande ålder (se avsnitt 5.2).

#### Hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, har rapporterats efter godkännandet för försäljning i samband med användning av rivaroxaban (se avsnitt 4.8). Störst risk för patienterna att utveckla dessa reaktioner tycks vara i ett tidigt skede av behandlingen. I de flesta fallen har reaktionerna inträffat under de första behandlingsveckorna. Behandling med rivaroxaban bör avbrytas om allvarliga hudutslag uppträder (t.ex. kraftiga utslag som sprider sig, med eller utan blåsbildning), eller vid något annat tecken på överkänslighet i samband med mukosala lesioner.

#### Information om hjälpämnen

Xarelto innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd ska inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### CYP3A4 och P-gp-hämmare

Samtidig administrering av rivaroxaban och ketokonazol (400 mg en gång dagligen) eller ritonavir (600 mg två gånger dagligen) ledde till en 2,6-faldig/2,5-faldig genomsnittlig ökning av AUC för rivaroxaban och en 1,7-faldig/1,6-faldig genomsnittlig ökning av  $C_{max}$  för rivaroxaban med signifikanta öknings av farmakodynamiska effekter, vilket kan leda till en ökad risk för blödning. Användning av Xarelto rekommenderas därför inte hos patienter som erhåller samtidig systemisk behandling med azol-antimykotika såsom ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol och posakonazol eller HIV-proteashämmare. Dessa aktiva substanser är kraftiga hämmare av såväl CYP3A4 som P-gp (se avsnitt 4.4).

Aktiva substanser som kraftigt hämmar endast en av elimineringsvägarna för rivaroxaban, antingen CYP3A4 eller P-gp, förväntas kunna öka plasmakoncentrationen av rivaroxaban i mindre utsträckning. Exempelvis gav klaritromycin (500 mg två gånger dagligen), ansedd som en kraftig hämmare av CYP3A4 och måttlig hämmare av P-gp, en 1,5-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,4-faldig ökning av  $C_{max}$ . Denna ökning anses inte vara kliniskt relevant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

Erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen), som måttligt hämmar CYP3A4 och P-gp, ledde till en 1,3-faldig ökning av genomsnittligt AUC och  $C_{max}$  för rivaroxaban. Denna ökning anses inte vara kliniskt relevant. Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen) till en 1,8-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6-faldig ökning av  $C_{max}$  jämfört med patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin till en 2,0-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6-faldig ökning av  $C_{max}$  jämfört med patienter med normal njurfunktion (se avsnitt 4.4). Effekten av erytromycin är additiv till nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Flukonazol (400 mg en gång dagligen), som anses vara en måttlig hämmare av CYP3A4, gav en 1,4-faldig ökning av genomsnittligt AUC och en 1,3-faldig ökning av  $C_{max}$  för rivaroxaban. Denna ökning anses inte vara kliniskt relevant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

Baserat på de begränsade kliniska data som finns tillgängliga för dronedaron bör samtidig administrering med rivaroxaban undvikas.

#### Antikoagulantia

Efter kombinerad administrering av enoxaparin (40 mg enkeldos) och rivaroxaban (10 mg enkeldos) observerades en tilläggs effekt på anti-faktor Xa-aktiviteten utan några ytterligare effekter på koagulationstester (PT, aPTT). Enoxaparin påverkade inte farmakokinetiken för rivaroxaban.

På grund av den ökade blödningsrisken ska försiktighet iakttas om patienter samtidigt behandlas med andra antikoagulantia (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### NSAID/trombocyttaggregationshämmare

Ingen kliniskt relevant förlängning av blödningstiden iaktogs efter samtidig administrering av rivaroxaban (15 mg) och 500 mg naproxen. Trots detta kan det finnas personer med ett mera uttalat farmakodynamiskt svar.

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner iaktogs när rivaroxaban administrerades samtidigt med 500 mg acetylsalicylsyra.

Klopidogrel (300 mg bolusdos följt av 75 mg underhållsdos) visade inte någon farmakokinetisk interaktion med rivaroxaban (15 mg) men en relevant ökning av blödningstiden observerades hos en subpopulation av patienterna, utan att samtidigt påverka trombocyttaggregationen, eller nivåerna av P-selektin- eller GPIIb/IIIa-receptorer.

Försiktighet ska iakttas hos patienter som samtidigt behandlas med NSAID (inklusive acetylsalicylsyra) och trombocyttaggregationshämmare eftersom dessa läkemedel vanligtvis ökar blödningsrisken (se avsnitt 4.4).

#### Warfarin

Vid byte av medicinering av patienter från vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0 – 3,0) till rivaroxaban (20 mg) eller från rivaroxaban (20 mg) till warfarin (INR 2,0 – 3,0) ökade protrombintiden/INR (Neoplastin) mer än additivt (INR-värden upp till 12 kan ses hos enskilda individer), medan effekten på aPTT, hämning av faktor Xa-aktivitet och endogen trombinpotential var additiva.

Om det är önskvärt att bestämma de farmakodynamiska effekterna av rivaroxaban under pågående byte av medicinering kan anti-faktor Xa-aktivitet, PiCT och Heptest användas eftersom dessa tester inte påverkas av warfarin. På den fjärde dagen efter den sista warfarindosen visade alla tester (inklusive PT, aPTT, hämning av faktor Xa-aktivitet och ETP) enbart effekten av rivaroxaban.

Om det är önskvärt att bestämma de farmakodynamiska effekterna av warfarin under pågående byte av medicinering kan bestämning av INR göras vid dalnivå ( $C_{trough}$ ) av rivaroxaban (24 timmar efter föregående intag av rivaroxaban), eftersom detta test vid denna tidpunkt påverkas minimalt av rivaroxaban.

Ingen farmakokinetisk interaktion mellan warfarin och rivaroxaban har observerats.

#### CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering av rivaroxaban och den kraftiga CYP3A4-induceraren rifampicin ledde till en genomsnittlig minskning av AUC på cirka 50 % för rivaroxaban och parallellt en minskning av den farmakodynamiska effekten. Samtidig användning av rivaroxaban och andra kraftiga CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesört (*Hypericum perforatum*)) kan också leda till

reducerade plasmakoncentrationer av rivaroxaban. Därför ska samtidig administrering av kraftiga CYP3A4-inducerare undvikas om inte patienten kontrolleras noggrant för tecken och symtom på trombos.

#### Andra samtidigt pågående behandlingar

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner iaktogs när rivaroxaban administrerades samtidigt med midazolam (substrat av CYP3A4), digoxin (substrat av P-gp), atorvastatin (substrat av CYP3A4 och P-gp) eller omeprazol (protonpumpshämmare). Rivaroxaban vare sig hämmar eller inducerar några viktiga CYP-isoformer såsom CYP3A4.

#### Laboratorieparametrar

Koagulationsparametrar (t.ex. PT, aPTT, HepTest) påverkas som förväntat av rivaroxabans verkningsmekanism (se avsnitt 5.1).

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Säkerhet och effekt av Xarelto hos gravida kvinnor har inte fastställts. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). På grund av den potentiella reproduktionstoxiciteten, risken för blödning och evidens för att rivaroxaban passerar placenta, är Xarelto kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Kvinnor i fertil ålder ska undvika att bli gravida under pågående behandling med rivaroxaban.

#### Amning

Säkerhet och effekt av Xarelto hos ammande kvinnor har inte fastställts. Uppgifter från djur indikerar att rivaroxaban utsöndras i modersmjölk. Xarelto är därför kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Beslut måste fattas om att antingen avsluta amningen eller sätta ut/avstå från behandling.

#### Fertilitet

Inga specifika studier med rivaroxaban har genomförts på människa för att utvärdera effekter på fertilitet. I en studie på manlig och kvinnlig fertilitet hos råttor sågs inga effekter (se avsnitt 5.3).

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Xarelto har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar såsom synkope (frekvens: mindre vanlig) och yrsel (frekvens: vanlig) har rapporterats (se avsnitt 4.8). Patienter som upplever dessa biverkningar ska inte framföra fordon eller använda maskiner.

### **4.8 Biverkningar**

#### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för rivaroxaban har utvärderats i elva fas III-studier med 32 625 rivaroxaban-exponerade patienter (se tabell 1).

**Tabell 1: Antal patienter, maximal dygnsdos och behandlingstid i fas III-studier**

<b>Indikation</b>	<b>Antal patienter*</b>	<b>Maximal dygnsdos</b>	<b>Maximal behandlingstid</b>
Förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6 097	10 mg	39 dagar
Förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos medicinskt sjuka patienter	3 997	10 mg	39 dagar
Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande	4 556	Dag 1-21: 30 mg Dag 22 och framåt:	21 månader

händelser		20 mg	
Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer	7 750	20 mg	41 månader
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter efter AKS	10 225	5 mg respektive 10 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller acetylsalicylsyra och klopidogrel eller tiklopidin	31 månader

\*Patienter som fått minst en dos rivaroxaban

De vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter som fick rivaroxaban var blödning (se avsnitt 4.4 och "Beskrivning av utvalda biverkningar" nedan). De vanligast rapporterade blödningarna ( $\geq 4\%$ ) var näsblod (5,9 %) och blödning i mag-tarmkanalen (4,2 %).

Sammanlagt fick ungefär 67% av de patienter som fått minst en dos rivaroxaban oönskade händelser som uppstod under behandling. Ungefär 22% av patienterna fick biverkningar som av prövaren bedömdes ha samband med behandlingen. Hos patienter som fått Xarelto 10 mg och genomgått höft- eller knäledsplastik respektive hos sjukhusinlagda medicinskt sjuka patienter, förekom blödningar hos ca. 6,8% respektive 12,6% och anemi hos ca. 5,9% respektive 2,1% av patienterna. Hos patienter som behandlats med antingen Xarelto 15 mg två gånger dagligen följt av 20 mg en gång dagligen för behandling av DVT eller LE, eller med 20 mg en gång dagligen för förebyggande av återkommande DVT och LE, förekom blödningar hos ca. 27,8% och anemi hos ca. 2,2% av patienterna. Hos patienter som behandlats för förebyggande av stroke och systemisk embolism förekom blödning, oavsett typ och svårighetsgrad, med en incidens av 28 per 100 patientår, och anemi med en incidens av 2,5 per 100 patientår. Hos patienter som behandlats för förebyggande av kardiovaskulär död och hjärtinfarkt efter akut koronarsyndrom (ACS) förekom blödning oavsett typ och svårighetsgrad med en incidens av 22 per 100 patientår. Anemi förekom med en incidens av 1,4 per 100 patientår.

#### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Frekvenserna av biverkningar rapporterade med Xarelto sammanfattas i tabell 2 nedan enligt klassificering av organsystem (i MedDRA) och frekvens.

Frekvenser definieras som:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ )

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ )

Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ )

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

**Tabell 2: Biverkningar som rapporterats i samband med behandling i fas III-studier**

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			
Anemi (inkl. respektive laboratorieparameter)	Trombocytemi (inkl. förhöjt trombocytvärde) <sup>A</sup>		
<b>Immunsystemet</b>			
	Allergisk reaktion, allergisk dermatit		
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>			
Yrsel, huvudvärk	Cerebral och intrakraniell blödning, synkope		
<b>Ögon</b>			
Blödning från ögat (inkl. konjunktivalblödning)			
<b>Hjärtat</b>			
	Takykardi		
<b>Blodkärl</b>			
Hypotoni, hematom			
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			
Epistaxis, hemopty			
<b>Magtarmkanalen</b>			
Gingivalblödning, blödning i magtarmkanalen (inkl. rektalblödning), gastrointestinal- och buksmärta, dyspepsi, illamående, konstipation <sup>A</sup> , diarré, kräkning <sup>A</sup>	Muntorrhet		
<b>Lever och gallvägar</b>			
	Onormal leverfunktion	Gulsot	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			
Klåda (inkl. sällsynta fall av generaliserad klåda), hudutslag, ekkymos, kutan och subkutan blödning	Urtikaria		
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>			
Smärta i extremitet <sup>A</sup>	Hemartros	Muskelblödning	Kompartmentsyndrom sekundärt till blödning
<b>Njurar och urinvägar</b>			
Urogenitala blödningar (inkl. hematuri och menorragi <sup>B</sup> ), försämrad njurfunktion (inkl. förhöjning av blodkreatinin, förhöjning av blodurea) <sup>A</sup>			Njursvikt/akut njursvikt sekundärt till blödning tillräcklig för att orsaka hypoperfusion

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>			
Feber <sup>A</sup> , perifert ödem, minskad allmän kraft och energi (inkl. trötthet, asteni)	Sjukdomskänsla (inkl. malaise)	Lokalt ödem <sup>A</sup>	
<b>Undersökningar</b>			
Förhöjning av transaminaser	Förhöjt bilirubin, förhöjt alkaliskt fosfat i blod <sup>A</sup> , förhöjt LDH <sup>A</sup> , förhöjt lipas <sup>A</sup> , förhöjt amylas <sup>A</sup> , förhöjt GGT <sup>A</sup>	Förhöjning av konjugerat bilirubin (med eller utan samtidig ALAT-förhöjning)	
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>			
Blödning efter ingrepp (inkl. postoperativ anemi och sårblödning), kontusion, sårsekret <sup>A</sup>		Vaskulärt pseudoaneurysm <sup>C</sup>	

A: observerad vid förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik

B: observerad vid behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser som mycket vanlig hos kvinnor <55 år

C: observerad som mindre vanlig vid förebyggande av aterotrombotiska händelser efter akut koronarsyndrom (efter perkutan koronar intervention)

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

På grund av den farmakologiska verkningsmekanismen kan användningen av Xarelto medföra en ökad risk för ockult eller overt blödning från vilken vävnad eller vilket organ som helst, vilket kan resultera i posthemorragisk anemi. Tecken, symtom och svårighetsgrad (inkluderande dödlig utgång) varierar beroende på både lokalisering och graden eller omfattningen av blödningen och/eller anemin (se avsnitt 4.9 Åtgärder vid blödning). I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (d.v.s. epistaxis, gingival-, gastrointestinal- och urogenitalblödningar) och anemi mer frekvent under långtidsbehandling med rivaroxaban jämfört med VKA-behandling. I tillägg till adekvat klinisk uppföljning kan sålunda laboratorietestning av hemoglobin/hematokrit vara av värde för att upptäcka ockult blödning, om detta bedöms vara lämpligt. Risken för blödningar kan vara förhöjd hos vissa patientgrupper, t.ex. patienter med okontrollerad, allvarlig arteriell hypertoni och/eller med samtidig behandling som påverkar hemostasen (se Blödningsrisk i avsnitt 4.4). Menstruationsblödningar kan intensifieras och/eller förlängas. Hemorragiska komplikationer kan yttra sig som svaghet, blekhet, yrsel, huvudvärk eller oförklarlig svullnad, dyspné och oförklarlig chock. I vissa fall, som konsekvens av anemi, har symtom på kardiell ischemi som bröstsmärta eller angina pectoris förekommit. Kända sekundärkomplikationer till svår blödning, som kompartmentsyndrom och njursvikt på grund av hypoperfusion har rapporterats för Xarelto. Risken för en blödning ska därför övervägas vid utvärdering av tillståndet för alla antikoagulerade patienter.

#### Observationer efter godkännandet för försäljning

Följande biverkningar som tidsmässigt sammanföll med användningen av Xarelto har rapporterats efter godkännandet för försäljning. Frekvensen av de biverkningar som rapporterats efter godkännande för försäljning kan inte beräknas.

Immunsystemet: Angioödem och allergiskt ödem (i de poolade fas III-studierna var dessa biverkningar mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )).

Lever och gallvägar: Gallstas, hepatit (inkl. hepatocellulär skada) (i de poolade fas III-studierna, var dessa biverkningar sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ )).

Blodet och lymfsystemet: Trombocytopeni (i de poolade fas III-studierna, var dessa biverkningar mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )).

Hud och subkutan vävnad: Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys (i de poolade fas III-studierna bedömdes dessa biverkningar som mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## **4.9 Överdoser**

Sällsynta fall av överdosering upp till 600 mg har rapporterats utan några blödningskomplikationer eller andra biverkningar. På grund av begränsad absorption förväntas en maximal effekt utan ytterligare ökning av den genomsnittliga exponeringen i plasma uppnås vid supratherapeutiska doser om 50 mg rivaroxaban eller mer.

Det finns inte någon specifik antidot som reverserar den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban. Administrering av aktivt kol för att minska absorption kan övervägas vid fall av överdosering av rivaroxaban.

#### Åtgärder vid blödning

Om blödning inträffar hos en patient som får rivaroxaban bör nästa dos senareläggas eller behandlingen sättas ut efter behov. Rivaroxaban har en halveringstid på ca. 5-13 timmar (se avsnitt 5.2). Åtgärderna ska anpassas efter blödningens svårighetsgrad och lokalisering. Lämplig symptomatisk behandling kan ges efter behov, såsom mekanisk kompression (t.ex. för svår epistaxis), kirurgisk hemostas med procedurer för blödningskontroll, vätskeersättning och hemodynamiskt stöd, blodprodukter (packade röda blodkroppar eller färskfrusen plasma, beroende på den associerade anemin eller koagulopatin) eller trombocyter.

Om blödning inte kan kontrolleras med ovanstående åtgärder kan tillförsel av ett specifikt prokoagulatív medel övervägas, såsom protrombinkomplexkoncentrat (PCC), aktiverat protrombinkomplexkoncentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa). Det finns dock för närvarande mycket begränsad erfarenhet av användning av dessa medel hos personer som erhåller rivaroxaban. Rekommendationen är också baserad på begränsade icke-kliniska data. På grundval av det kliniska förloppet får avgöras om upprepade doser av faktor VIIa bör ges. Beroende på lokal tillgänglighet, bör konsultation av koagulationsexpert övervägas vid större blödningar (se avsnitt 5.1).

Protaminsulfat och K-vitamin förväntas inte påverka antikoagulationsaktiviteten hos rivaroxaban. Det finns begränsad erfarenhet av tranexamsyra och erfarenhet saknas av aminokapronsyra och aprotinin hos personer som erhåller rivaroxaban. Det finns varken någon vetenskaplig grund för fördelar eller någon erfarenhet av användning av systemisk hemostatika desmopressin hos personer som erhåller rivaroxaban. På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas rivaroxaban inte vara dialyserbart.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Direkta faktor Xa-hämmare, ATC-kod: B01AF01

#### Verkningsmekanism

Rivaroxaban är en ytterst selektiv direkt faktor Xa-hämmare med oral biotillgänglighet. Hämmning av faktor Xa avbryter den inre och yttre vägen för blodkoagulationskaskaden, vilket hämmar både bildning av trombin och bildandet av trombi. Rivaroxaban hämmar inte trombin (aktiverad faktor II) och ingen effekt på trombocyterna har påvisats.



### Farmakodynamiska effekter

Dosberoende hämning av faktor Xa-aktivitet har iakttagits hos människa. Protrombintiden (PT) påverkas av rivaroxaban på ett dosberoende sätt och har nära samband med plasmakoncentrationer (r-värde lika med 0,98) om Neoplastin används för analysen. Andra reagens ger andra resultat. PT-avläsningen ska göras i sekunder eftersom INR (internationellt normaliserat ratio) endast är kalibrerat och validerat för kumariner och inte kan användas för någon annan antikoagulant. Bland patienter som fått rivaroxaban för behandling av DVT och LE och förebyggande av återkommande händelser varierade 5/95-percentilerna för PT (Neoplastin) 2–4 timmar efter tablettintag (dvs. vid tidpunkten för maximal effekt) för rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen från 17 till 32 sekunder och för rivaroxaban 20 mg en gång dagligen från 15 till 30 sekunder. Vid dalnivå (8 – 16 timmar efter tablettintag) varierade 5/95-percentilerna för 15 mg två gånger dagligen från 14 till 24 sekunder och för 20 mg en gång dagligen (18 – 30 timmar efter tablettintag) från 13 till 20 sekunder.

Bland patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som fått rivaroxaban för att förebygga stroke och systemisk embolism varierade 5/95-percentilerna för PT (Neoplastin) 1-4 timmar efter tablettintag (dvs. vid tidpunkten för maximal effekt) hos patienter som behandlats med 20 mg en gång dagligen från 14 till 40 sekunder och hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som behandlats med 15 mg en gång dagligen från 10 till 50 sekunder. Vid dalnivå (16 – 36 timmar efter tablettintag) varierade 5/95-percentilerna hos patienter som behandlats med 20 mg en gång dagligen från 12 till 26 sekunder och hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som behandlats med 15 mg en gång dagligen från 12 till 26 sekunder.

I en kliniska farmakologistudie av farmakodynamiken för rivaroxaban på friska, vuxna försökspersoner (n=22), utvärderades effekten av en dos (50 IU/kg) av två olika typer av PCC, en PCC med tre faktorer (faktor II, IX och X) och en PCC med fyra faktorer (faktor II, VII, IX och X). PCC med tre faktorer minskade medelvärdet av Neoplastin PT-värdet med cirka 1,0 sekund inom 30 minuter, jämfört med en minskning på cirka 3,5 sekunder hos PCC med fyra faktorer. I jämförelse hade PCC med tre faktorer totalt en kraftigare och snabbare effekt på förändringarna i den endogena trombingenereringen än PCC med fyra faktorer (se avsnitt 4.9).

Den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT) och HepTest förlängs också dosberoende. De rekommenderas dock inte för bedömning av den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban.

I klinisk praxis finns det inget behov av att monitorera koagulationsparametrar under behandling med rivaroxaban. Mätning kan dock ske med för rivaroxaban kalibrerade kvantitativa anti-faktor-Xa-tester om detta är kliniskt indicerat (se avsnitt 5.2).

### Klinisk effekt och säkerhet

#### *Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer*

Det kliniska programmet för Xarelto utformades för att påvisa rivaroxabans effekt för att förebygga stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer.

I den pivotala dubbelblinda ROCKET AF-studien fick 14 264 patienter antingen Xarelto 20 mg en gång dagligen (15 mg en gång dagligen för patienter med kreatininclearance 30-49 ml/min) eller warfarin titrerat till ett målvärde för INR på 2,5 (terapeutiskt intervall 2,0-3,0). Mediantiden för behandling var 19 månader med en total behandlingstid på upp till 41 månader.

34,9% av patienterna behandlades med acetylsalicylsyra och 11,4% med antiarytmika klass III inkluderande amiodaron.

Xarelto var lika bra som warfarin avseende det kombinerade primära effektmåttet bestående av stroke och systemisk embolism utanför centrala nervsystemet. I per-protokoll-populationen under behandling förekom stroke eller systemisk embolism hos 188 patienter som fått rivaroxaban (1,71% per år) respektive 241 patienter som fått warfarin (2,16% per år) (riskkvot 0,79; 95% konfidensintervall 0,66-0,96; p-värde <0,001 för 'non-inferiority'). Bland alla randomiserade patienter som analyserats enligt 'intention-to-treat'-principen, förekom detta hos 269 patienter som fått rivaroxaban (2,12% per år) respektive 306 patienter som fått warfarin (2,42% per år) (riskkvot 0,88; 95% konfidensintervall 0,74-1,03; p-värde <0,001 för 'non-inferiority', p-värde =0,117 för 'superiority'). Resultat för sekundära effektmått som testats i hierarkisk ordning i ITT-analysen visas i tabell 3.

Bland patienterna i warfaringruppen var INR-värdena inom terapeutiskt intervall (2,0-3,0) i genomsnitt 55% av tiden (median 58%, interkvartilintervall 43-71). Effekten av rivaroxaban skiljde sig inte åt i vid olika centernivåer av TTR (Time in Target Range, tid i terapeutiskt intervall 2,0-3,0) uppdelade i jämnstora

kvartiler (p-värde =0,74 för interaktion). I den högsta kvartilen baserat på center var riskkvoten för rivaroxaban jämfört med warfarin 0,74 (95% konfidensintervall 0,49-1,12). Incidensen för det primära säkerhetsmålet (allvarlig blödning samt icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) var likartad för bägge behandlingsgrupperna (se tabell 4).

**Tabell 3: Effektergebnat från fas III ROCKET AF**

Studiepopulation	ITT-analyser av effekt hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer		
Behandlingsdos	Xarelto 20 mg en gång dagligen (15 mg en gång dagligen hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion) Incidens (100 patient-år)	Warfarin titrerat till ett målvärde för INR på 2,5 (terapeutiskt intervall 2,0-3,0) Incidens (100 patient-år)	Riskkvot (95% konfidens- intervall) p-värde, test för 'superiority'
Stroke och systemisk embolism utanför centrala nervsystemet	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 – 1,03) 0,117
Stroke, systemisk embolism utanför centrala nervsystemet och vaskulär död	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 – 1,05) 0,265
Stroke, systemisk embolism utanför centrala nervsystemet, vaskulär död och hjärtinfarkt	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 – 1,03) 0,158
Stroke	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 – 1,07) 0,221
Systemisk embolism utanför centrala nervsystemet	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 – 1,32) 0,308
Hjärtinfarkt	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 – 1,16) 0,464

**Tabell 4: Säkerhetsresultat från fas III ROCKET AF**

Studiepopulation	Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer <sup>a)</sup>		
	Xarelto 20 mg en gång dagligen (15 mg en gång dagligen hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion) Incidens (100 patient-år)	Warfarin titrerat till ett målvärde för INR på 2,5 (terapeutiskt intervall 2,0-3,0)  Incidens (100 patient-år)	Riskkvot (95% konfidens- intervall) p-värde
Allvarlig och icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	1 475 (14,91)	1 449 (14,52)	1,03 (0,96–1,11) 0,442
Allvarlig blödning	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90–1,20) 0,576
Död på grund av blödning*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31–0,79) 0,003
Blödning i kritiskt organ*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53–0,91) 0,007
Intrakraniell blödning*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47–0,93) 0,019
Sänkning av hemoglobin*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03–1,44) 0,019
Transfusion av 2 eller flera enheter av packade röda blodkroppar eller helblod*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01–1,55) 0,044
Icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	1 185 (11,80)	1 151 (11,37)	1,04 (0,96–1,13) 0,345
Död oavsett orsak	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70–1,02) 0,073

a) Säkerhetspopulation, under behandling

\* Nominellt signifikant

Utöver fas III-studien ROCKET AF har en efter godkännandet-studie genomförts, XANTUS; en prospektiv, singelarm, icke-interventions, öppen kohortstudie med central adjudicering av händelser såsom allvarlig blödning och tromboemboliska händelser. 6 785 patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer inkluderades i studien för prevention av stroke och icke-centrala nervsystemet (CNS) systemisk embolism i klinisk praxis. Medelvärdet för CHADS2 och HAS-BLED poäng var båda 2,0 i XANTUS, jämfört med 3,5 respektive 2,8 i ROCKET AF. Allvarliga blödningar förekom med en incidens av 2,1 per 100 patientår. Incidensen av blödning med dödlig utgång var 0,2 per 100 patientår och intrakraniell blödning 0,4 per 100 patientår. Incidensen av stroke eller icke-CNS systemisk embolism var 0,8 per 100 patientår. Dessa observationer i klinisk praxis överensstämmer med säkerhetsprofilen för denna indikation.

#### *Patienter som genomgår konvertering*

I en prospektiv, randomiserad, öppen, multicenter, explorativ studie med blindad effektmåtsutvärdering (X-VERT) utvärderades 1504 patienter (icke behandlade och tidigare behandlade med orala antikoagulantia) med icke-valvulärt förmaksflimmer planerade för konvertering för att jämföra rivaroxaban med dosjusterad VKA (randomisering 2:1), vid förebyggande av kardiovaskulära händelser. TEE-ledd (1-5 dagars förbehandling) eller konventionell konvertering (minst 3 veckors förbehandling) användes. Det primära effektmåttet (alla typer av stroke, transitorisk ischemisk attack, systemisk embolism utanför det centrala nervsystemet, hjärtinfarkt och kardiovaskulär död) förekom hos 5 (0,5%) patienter i rivaroxaban-gruppen (n=978) och hos 5 (1,0%) patienter i VKA-gruppen (n=492; riskkvot 0,50;95% konfidensintervall 0,15-1,73; modifierad intention-to-treat population). Det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) förekom hos 6 (0,6%) och 4 (0,8%) av patienterna i rivaroxaban- (n=988) respektive VKA-gruppen (n=499) (riskkvot

0,76;95% konfidensintervall 0,21-2,67; säkerhetspopulation). Denna explorativa studie visade att effekten och säkerheten är jämförbar mellan rivaroxaban och VKA-behandlade grupper vid konvertering.

#### *Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI med stentläggning*

En randomiserad, öppen, multicenter studie (Pioneer AF-PCI) har genomförts på 2124 patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgick PCI med stentläggning för kranskärslsjukdom för att jämföra säkerheten för två rivaroxaban-behandlingsregimer och en VKA behandling. Patienter randomiserades 1:1:1 till en övergripande 12-månadersbehandling. Patienter med tidigare stroke eller transitorisk ischemisk attack exkluderades.

Grupp 1 behandlades med rivaroxaban 15 mg en gång dagligen (10 mg en gång dagligen för patienter med kreatininclearance 30–49 ml/min) plus P2Y12-hämmare. Grupp 2 behandlades med rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen plus DAPT (dubbel trombocythämning t.ex. klopidogrel 75 mg [eller alternativ P2Y12-hämmare] plus lågdos acetylsalisylsyra [ASA] under 1, 6 eller 12 månader. Därefter behandlades patienterna med rivaroxaban 15 mg (eller 10 mg för patienter med kreatininclearance 30–49 ml/min) en gång dagligen plus lågdos ASA.

Grupp 3 behandlades med dosjusterad VKA plus DAPT under 1, 6 eller 12 månader. Därefter behandlades patienterna med dosjusterad VKA plus lågdos ASA.

Det primära säkerhetsmättet, kliniskt signifikanta blödningshändelser, förekom hos 109 (15,7%), 117 (16,6%) respektive 167 (24,0%) patienter i grupp 1, grupp 2 respektive grupp 3 (HR 0,59; 95% KI 0,47-0,76;  $p < 0.001$ , respektive HR 0,63; 95% KI 0,50-0,80;  $p < 0.001$ ). Det sekundära effektmättet (kombination av kardiovaskulära händelser kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke) förekom hos 41 (5,9%), 36 (5,1%) respektive 36 (5,2%) patienter i grupp 1, grupp 2 respektive grupp 3. Båda rivaroxaban-behandlingsregimerna visade en signifikant minskning av kliniska signifikanta blödningshändelser jämfört med VKA-behandlingen hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgått PCI med stent. Pioneer AF-PCI-studiens primära syfte var att utreda säkerhet. Data avseende effekt (inklusive tromboemboliska händelser) i denna patientpopulation är begränsad.

#### *Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande DVT och LE*

Det kliniska programmet för Xarelto utformades för att påvisa Xareltos effekt vid initial och fortsatt behandling av akut DVT och LE och förebyggande av återkommande händelser.

Över 9 400 patienter studerades i tre randomiserade kontrollerade fas III-studier (Einstein DVT, Einstein PE och Einstein Extension). Dessutom gjordes en på förhand specificerad poolad analys av Einstein DVT- och Einstein PE-studierna. Den sammanlagda kombinerade behandlingstiden i alla studierna var upp till 21 månader.

I Einstein DVT studerades 3 449 patienter med akut DVT vid behandling av DVT och förebyggande av återkommande DVT och LE (patienter med symtomatisk LE exkluderades från studien). Behandlingens längd var 3, 6 eller 12 månader och avgjordes av prövaren.

Under de första tre veckornas behandling av akut DVT gavs 15 mg rivaroxaban två gånger dagligen. Detta följdes av 20 mg rivaroxaban en gång dagligen.

I Einstein PE studerades 4 832 patienter med akut LE vid behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE. Behandlingens längd var 3, 6 eller 12 månader och avgjordes av prövaren.

Under de första tre veckornas behandling av akut LE gavs 15 mg rivaroxaban två gånger dagligen. Detta följdes av 20 mg rivaroxaban en gång dagligen.

I både Einstein DVT- och Einstein PE-studien, bestod jämförelsebehandlingen av enoxaparin givet i minst 5 dagar i kombination med behandling med vitamin K-antagonist tills PT/INR nådde terapeutiskt intervall ( $\geq 2,0$ ). Behandlingen fortsattes med vitamin K-antagonist som dosjusterades för att bibehålla PT/INR-värdet inom det terapeutiska intervallet 2,0-3,0.

I Einstein Extension studerades 1 197 patienter med DVT eller LE för förebyggande av återkommande DVT och LE. Behandlingstidens längd var ytterligare 6 eller 12 månader hos patienter som hade genomgått 6 till

12 månaders behandling för venös tromboembolism och avgjordes av prövaren. Xarelto 20 mg en gång dagligen jämfördes med placebo.

Alla fas III-studierna använde sig av samma på förhand definierade primära och sekundära effektmått. Det primära effektmåttet var symtomatisk återkommande VTE, vilket definierades som kombinationen av återkommande DVT, icke-dödlig LE och död oavsett orsak.

Einstein DVT-studien (se tabell 5) visade att rivaroxaban var likvärdig (non-inferior) med enoxaparin/VKA avseende det primära effektmåttet ( $p < 0,0001$  (test för non-inferiority); riskkvot: 0,680 (0,443- 1,042),  $p = 0,076$  (test för superiority)). Den på förhand specificerade sammantagna kliniska nyttan (primärt effektmått plus större blödning) rapporterades med en riskkvot på 0,67 ((95% konfidensintervall: 0,47 – 0,95), nominellt p-värde  $p = 0,027$ ) till förmån för rivaroxaban. INR-värdena var inom terapeutiskt intervall i genomsnitt 60,3% av tiden för studiens genomsnittliga behandlingstid på 189 dagar, och 55,4%, 60,1% och 62,8% av tiden i grupperna med en planerad behandlingstid på 3, 6 respektive 12 månader. I gruppen som fick enoxaparin/VKA sågs inget tydligt samband mellan genomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid inom terapeutiskt intervall på 2,0 - 3,0) på centernivå i jämnstora tertiler och incidensen av återkommande VTE ( $p$ -värde = 0,932 för interaktion). I den högsta tertilen baserat på center var riskkvoten för rivaroxaban jämfört med warfarin 0,69 (95% konfidensintervall: 0,35 - 1,35).

Incidensen för det primära säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) såväl som det sekundära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) var likartad i bägge behandlingsgrupperna.

**Tabell 5: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein DVT**

Studiepopulation	3 449 patienter med symtomatisk akut djup ventrombos	
Behandlingsdos och -längd	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 eller 12 månader N=1 731	Enoxaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 eller 12 månader N=1 718
Symtomatisk återkommande VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Symtomatisk återkommande LE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Symtomatisk återkommande DVT	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Symtomatisk LE och DVT	1 (0,1%)	0
Dödlig LE/Död där LE inte kan uteslutas	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Allvarlig blödning	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen i tre veckor följt av 20 mg en gång dagligen

b) Enoxaparin i minst 5 dagar överlappat med och följt av VKA

\*  $p < 0,0001$  (non-inferiority visavi en på förhand definierad riskkvot på 2,0); riskkvot: 0,680 (0,443 – 1,042),  $p = 0,076$  (superiority)

Einstein PE-studien (se tabell 6) visade att rivaroxaban var likvärdig (non-inferior) med enoxaparin/VKA avseende det primära effektmåttet ( $p = 0,0026$  (test för non-inferiority); riskkvot: 1,123 (0,749-1,684)). Den på förhand specificerade sammantagna kliniska nyttan (primärt effektmått plus större blödning) rapporterades med en riskkvot på 0,849 ((95% konfidensintervall: 0,633 – 1,139), nominellt p-värde  $p = 0,275$ ). INR-värdena var inom terapeutiskt intervall i genomsnitt 63% av tiden för studiens genomsnittliga behandlingstid på 215 dagar, och 57%, 62% och 65% av tiden i grupperna med en planerad behandlingstid på 3, 6 respektive 12 månader. I gruppen som fick enoxaparin/VKA sågs inget tydligt samband mellan genomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid inom terapeutiskt intervall på 2,0 - 3,0) på centernivå i

jämnstora tertiler och incidensen av återkommande VTE (p-värde =0,082 för interaktion). I den högsta tertilen baserat på center var riskkvoten för rivaroxaban jämfört med warfarin 0,642 (95% konfidensintervall: 0,277 - 1,484).

Incidensen för det primära säkerhetsmålet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) var något lägre i rivaroxabangruppen (10,3% (249/2412)) än i enoxaparin/VKA-gruppen (11,4% (2704/2405)). Incidensen av det sekundära säkerhetsmålet (allvarlig blödning) var lägre i rivaroxabangruppen (1,1% (26/2412)) än i enoxaparin/VKA-gruppen (2,2% (52/2405)) med en riskkvot på 0,493 (95% konfidensintervall: 0,308 – 0,789).

**Tabell 6: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein PE**

Studiepopulation	4 832 patienter med symtomatisk akut lungemboli	
Behandlingsdos och -längd	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 eller 12 månader N=2 419	Enoxaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 eller 12 månader N=2 413
Symtomatisk återkommande VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Symtomatisk återkommande LE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Symtomatisk återkommande DVT	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Symtomatisk LE och DVT	0	2 (<0,1%)
Dödlig LE/Död där LE inte kan uteslutas	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Allvarlig blödning	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen i tre veckor följt av 20 mg en gång dagligen

b) Enoxaparin i minst 5 dagar, överlappat med och följt av VKA

\*  $p < 0,0026$  (non-inferiority visavi en på förhand definierad riskkvot på 2,0); riskkvot: 1,123 (0,749 – 1,684)

En på förhand specificerad poolad analys av utfallet av Einstein DVT- och Einstein PE-studierna gjordes (se tabell 7).

**Tabell 7: Effekt- och säkerhetsresultat från poolad analys av fas III Einstein DVT och Einstein PE**

Studiepopulation	8 281 patienter med symtomatisk akut djup ventrombos eller lungemboli	
Behandlingsdos och -längd	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 eller 12 månader N=4 150	Enoxaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 eller 12 månader N=4 131
Symtomatisk återkommande VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Symtomatisk återkommande LE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Symtomatisk återkommande DVT	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Symtomatisk LE och DVT	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Dödlig LE/Död där LE inte kan uteslutas	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Allvarlig blödning	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen i tre veckor följt av 20 mg en gång dagligen

b) Enoxaparin i minst 5 dagar, överlappat med och följt av VKA

\*  $p < 0,0001$  (non-inferiority visavi en på förhand definierad riskkvot på 1,75); riskkvot: 0,886 (0,661 – 1,186)

Den på förhand specificerade sammantagna kliniska nyttan (primärt effektmått plus allvarlig blödning) för den poolade analysen rapporterades med en riskkvot på 0,771 ((95% konfidensintervall: 0,614 – 0,967), nominellt p-värde  $p=0,0244$ ).

I Einstein Extension-studien (se tabell 8) var rivaroxaban överlägsen placebo avseende primära och sekundära effektmått. För det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) sågs en icke-signifikant numeriskt högre incidens för patienter som behandlades med rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med placebo. För det sekundära säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) sågs högre incidens för patienter som behandlades med rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med placebo.

**Tabell 8: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein Extension**

Studiepopulation	1 197 patienter, fortsatt behandling och förebyggande av återkommande venös tromboembolism	
Behandlingsdos och -längd	Xarelto <sup>a)</sup> 6 eller 12 månader N=602	Placebo 6 eller 12 månader N=594
Symtomatisk återkommen VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Symtomatisk återkommande LE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Symtomatisk återkommande DVT	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Dödlig LE/Död där LE inte kan uteslutas	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Allvarlig blödning	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Kliniskt relevant icke-allvarlig blödning	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen

\*  $p < 0,0001$  (superiority), riskkvot: 0,185 (0,087 – 0,393)

Utöver fas III- programmet EINSTEIN har en prospektiv, icke-interventions, öppen kohortstudie (XALIA) genomförts med central adjudicering av händelser såsom återkommande VTE, allvarliga blödningar och död. 5 142 patienter med akut DVT inkluderades i studien för att undersöka den långsiktiga säkerheten för rivaroxaban jämfört med standard-antikoagulationsbehandling i klinisk praxis. Andelen allvarliga blödningar, återkommande VTE samt alla dödsorsaker för rivaroxaban var 0,7%, 1,4% respektive 0,5%. Det fanns skillnader i patienters baslinjedata som inkluderade ålder, cancer och njurfunktion. En fördefinierad så kallad stratifierad propensity score analys användes för att justera för uppmätta skillnader i baslinjedata. Kvarvarande störfaktorer kan dock, trots detta, påverka resultatet. Justerade riskkvoter användes för att jämföra rivaroxaban och standardbehandling avseende allvarliga blödningar, återkommande VTE samt alla dödsorsaker. Riskkvoterna var 0,77 (95% KI 0,40-1,50), 0,91 (95% KI 0,54-1,54) respektive 0,51 (95% KI 0,24-1,07).

Dessa resultat hos patienter som observerades i klinisk praxis överensstämmer med den fastställda säkerhetsprofilen för denna indikation.

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Xarelto för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av tromboemboliska händelser. Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Xarelto för alla grupper av den pediatrika populationen för förebyggande av tromboemboliska händelser (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Rivaroxaban absorberas snabbt, varvid maximala koncentrationer ( $C_{max}$ ) uppnås 2–4 timmar efter tablettintag.

Den orala absorptionen av rivaroxaban är nästan fullständig och den orala biotillgängligheten är hög (80 – 100%) för en dos på en tablett á 2,5 mg och 10 mg, oavsett om dosen intas på fastande mage eller i samband med föda. Intag tillsammans med föda påverkar inte AUC eller  $C_{max}$  för rivaroxaban vid dosen 2,5 mg och 10 mg.

På grund av minskad absorptionsgrad är den orala biotillgängligheten för 20 mg-tabletten 66% på fastande mage. När Xarelto 20 mg tabletter tas tillsammans med föda ökar genomsnittligt AUC med 39% jämfört



med tablettintag på fastande mage, vilket indikerar så gott som fullständig absorption och hög oral biotillgänglighet. Xarelto 15 mg och 20 mg ska tas tillsammans med föda (se avsnitt 4.2).

Rivaroxabans farmakokinetik är på fastande mage i det närmaste linjär upp till 15 mg en gång dagligen. Vid intag tillsammans med föda uppvisar Xarelto 10 mg, 15 mg och 20 mg dosproportionalitet. Vid högre doser av rivaroxaban ses en upplösningsbegränsad absorption med minskad biotillgänglighet och minskad absorptions hastighet vid ökad dos. Variabiliteten i farmakokinetiken för rivaroxaban är måttlig med en interindividuell variabilitet (CV%) som sträcker sig från 30% till 40%.

Absorptionen av rivaroxaban är beroende av platsen för dess frisättning i mag-tarmkanalen. En minskning på 29 % och 56 % av AUC och  $C_{max}$  jämfört med tablett rapporterades när rivaroxabangranulat frisattes i den proximala tunntarmen. Exponeringen minskar ytterligare när rivaroxaban frisätts i den distala tunntarmen eller colon ascendens. Administrering av rivaroxaban distalt om magsäcken bör således undvikas eftersom det kan leda till nesatt absorption och tillhörande rivaroxabanexponering.

Biotillgängligheten (AUC och  $C_{max}$ ) var jämförbar för 20 mg rivaroxaban administrerat oralt som en krossad tablett blandad med äppelmos, eller upplöst i vatten, och administrering via en magsond följt av en flytande måltid, jämfört med en hel tablett. Med tanke på den förutsägbara dosproportionerliga farmakokinetiska profilen för rivaroxaban kan resultaten för biotillgänglighet från den här studien troligtvis appliceras på lägre doser av rivaroxaban.

### Distribution

Plasmaproteinbindningen hos människa är hög, cirka 92% till 95% med huvudsaklig bindning till serumalbumin. Distributionsvolymen är måttlig, varvid  $V_{ss}$  är cirka 50 liter.

### Metabolism och eliminering

Av tillförd dos rivaroxaban undergår ca två tredjedelar metabolisk nedbrytning, varav hälften därefter elimineras renalt och hälften via faeces. Den sista tredjedelen av tillförd dos utsöndras direkt via njurarna som oförändrad aktiv substans i urinen, huvudsakligen genom aktiv renal sekretion.

Rivaroxaban metaboliseras via CYP3A4, CYP2J2 och CYP-oberoende mekanismer. Oxidativ nedbrytning av morfolinondelen och hydrolys av amidbindningarna är de huvudsakliga ställena för biotransformation. Baserat på *in vitro*-undersökningar är rivaroxaban ett substrat för transportproteinerna P-gp (P-glycoprotein) och Bcrp (breast cancer resistance protein).

Oförändrat rivaroxaban är den viktigaste föreningen i human plasma utan att några viktigare eller aktiva cirkulerande metaboliter förekommer. Med ett systemiskt clearance på omkring 10 l/h kan rivaroxaban klassificeras som en substans med lågt clearance. Efter intravenös administrering av 1 mg är eliminationshalveringstiden ungefär 4,5 timmar. Efter oral administrering begränsas eliminationen av absorptions hastigheten. Rivaroxaban elimineras från plasma med genomsnittliga halveringstider på 5 till 9 timmar hos unga individer, och med terminala halveringstider på 11 till 13 timmar hos äldre.

### Särskilda populationer

#### *Kön*

Det fanns inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik och farmakodynamik mellan manliga och kvinnliga patienter.

#### *Äldre*

Äldre patienter visade högre plasmakoncentrationer än yngre patienter med genomsnittliga AUC-värden omkring 1,5-faldigt högre, huvudsakligen på grund av reducerad total clearance och njurclearance. Ingen dosjustering är nödvändig.

#### *Olika viktkategorier*

Extrema kroppsvikter (<50 kg eller >120 kg) hade endast en liten inverkan på plasmakoncentrationer av rivaroxaban (mindre än 25 %). Ingen dosjustering är nödvändig.

#### *Interetniska skillnader*

Inga kliniskt relevanta interetniska skillnader bland kaukasiska, afroamerikanska, latinamerikanska, japanska eller kinesiska patienter iaktogs beträffande farmakokinetiken och farmakodynamiken för rivaroxaban.

### *Nedsatt leverfunktion*

Cirrotiska patienter med lätt nedsatt leverfunktion (klassificerade som Child Pugh A) uppvisade endast mindre förändringar i farmakokinetiken för rivaroxaban (1,2-faldig ökning av rivaroxaban AUC i genomsnitt), nästan jämförbara med deras matchade friska kontrollgrupp. Hos cirrotiska patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (klassificerad som Child Pugh B) ökade genomsnittligt AUC för rivaroxaban signifikant 2,3-faldigt i jämförelse med friska frivilliga. Obundet AUC ökade 2,6-faldigt. Dessa patienter hade även en minskad renal elimination av rivaroxaban, i likhet med patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Det finns inga data på patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Hämningen av faktor Xa-aktivitet ökade med en faktor på 2,6 hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion i jämförelse med friska frivilliga. Förlängning av PT ökade på samma sätt med en faktor på 2,1. Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion var känsligare för rivaroxaban vilket resulterade i ett brantare PK/PD-förhållande mellan koncentration och PT.

Xarelto är kontraindicerat hos patienter med leversjukdom förknippad med koagulopati och en kliniskt relevant blödningsrisk, inkluderande cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 4.3).

### *Nedsatt njurfunktion*

Det fanns en ökning av rivaroxabanexponeringen som motsvaras av minskningen i njurfunktion vid bedömning genom mätningar av kreatininclearance. Hos personer med lätt (kreatininclearance 50–80 ml/min), måttligt (kreatininclearance 30–49 ml/min) och svårt (kreatininclearance 15–29 ml/min) nedsatt njurfunktion var plasmakoncentrationerna för rivaroxaban (AUC) 1,4-, 1,5- respektive 1,6-faldigt förhöjda. Motsvarande öknings av de farmakodynamiska effekterna var mera uttalade. Hos personer med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion var den totala inhibitionen av faktor Xa-aktiviteten förhöjd med en faktor 1,5, 1,9 respektive 2,0 jämfört med friska frivilliga. Förlängningen av PT ökade på liknande sätt med en faktor 1,3, 2,2 respektive 2,4. Det finns inga tillgängliga data från patienter med kreatininclearance <15 ml/min.

På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas rivaroxaban inte vara dialyserbart.

Användning hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte. Xarelto bör användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15–29 ml/min (se avsnitt 4.4).

### Farmakokinetiska data hos patienter

Hos patienter som fick 20 mg rivaroxaban en gång dagligen för behandling av akut DVT var det geometriska medelvärdet av koncentrationen (90% prediktionsintervall) 2-4 timmar respektive ca. 24 timmar efter dosintag (vilket ungefärligen motsvarar maximala och minimala koncentrationer under doseringsintervallet) 215 (22 – 535) respektive 32 (6 – 239) µg/l.

### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Det farmakokinetiska/farmakodynamiska (PK/PD) förhållandet mellan plasmakoncentrationen för rivaroxaban och flera farmakodynamiska parametrar (hämning av faktor Xa, PT, aPTT, Heptest) har utvärderats efter administrering av varierande doser (5-30 mg två gånger dagligen). Förhållandet mellan rivaroxabankoncentrationen och faktor Xa-aktiviteten beskrevs bäst av en  $E_{max}$ -modell. För PT beskrevs data generellt bättre av den linjära intercept-modellen. Beroende på de olika PT-reagens som använts varierade lutningen avsevärt. När Neoplastin PT användes var baslinjen för PT ungefär 13 s och lutningen var omkring 3 till 4 s/(100 µg/l). Resultaten från PK/PD-analyserna från fas II och III överensstämde med de data som fastställdes hos friska frivilliga.

### Pediatrik population

Säkerhet och effekt har inte fastställts för barn och ungdomar upp till 18 år.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet (enstaka dosering) fototoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet och juvenil toxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Effekten som observerats vid allmäntoxicitetsstudier (upprepad dosering) förklaras huvudsakligen av den uttalade farmakodynamiska aktiviteten hos rivaroxaban. Hos råtta har man vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer sett en ökning av plasmanivåerna IgG och IgA.

Hos rätta sågs inte några effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet relaterad till den farmakologiska verkningsmekanismen hos rivaroxaban (t.ex. blödningsskomplikationer). Embryo-fetal toxicitet (post-implantalt förlust, fördröjd/progressiv benbildning, multipla svagt färgade hepatiska fläckar) och en ökad förekomst av vanliga missbildningar och placentala förändringar har observerats vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer. I pre- och postnatale studier på rätta sågs minskad livsduglighet hos avkomman vid doser som var toxiska för mödrarna.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa  
Kroskarmellosnatrium  
Laktosmonohydrat  
Hypromellos  
Natriumlaurilsulfat  
Magnesiumstearat

#### Filmdragering:

Makrogol 3350  
Hypromellos  
Titandioxid (E 171)  
Röd järnoxid (E 172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

PP/Aluminiumfolieblister i kartong med 10, 14, 28 eller 98 filmdragerade tabletter eller perforerat endosblister i kartong med 10 x 1, 100 x 1 eller i multipelförpackning med 100 (10 förpackningar om 10 x 1) filmdragerade tabletter.

HDPE-burkar med 100 filmdragerade tabletter med PP-skruvlock.

PP/Aluminiumfolieblister i en fickförpackning innehållande 42 filmdragerade tabletter Xarelto 15 mg och 7 filmdragerade tabletter Xarelto 20 mg (upptrappningsförpackning).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039, EU/1/08/472/040.

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 30 september 2008  
Datum för den senaste förnyelsen: 22 maj 2013

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu> och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>.

## Upptagningsförpackning

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xarelto 15 mg filmdragerade tabletter

Xarelto 20 mg filmdragerade tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 15 mg filmdragerad tablett innehåller 15 mg rivaroxaban.

Varje 20 mg filmdragerad tablett innehåller 20 mg rivaroxaban.

Hjälpämne med känd effekt:

Varje 15 mg filmdragerad tablett innehåller 24,13 mg laktos (som monohydrat), se avsnitt 4.4.

Varje 20 mg filmdragerad tablett innehåller 21,76 mg laktos (som monohydrat), se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

15 mg filmdragerad tablett: röda, runda bikonvexa tabletter (6 mm diameter, 9 mm krökningsradie) märkta med BAYER-korset på en sida och "15" och en triangel på den andra sidan.

20 mg filmdragerad tablett: brunröda, runda bikonvexa tabletter (6 mm diameter, 9 mm krökningsradie) märkta med BAYER-korset på en sida och "20" och en triangel på den andra sidan

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE), och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna. (Se avsnitt 4.4 avseende hemodynamiskt instabila patienter med lungemboli.)

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

*Behandling av DVT, behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE*

Rekommenderad dos för initial behandling av akut DVT eller LE är 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna, följt av 20 mg en gång dagligen för fortsatt behandling och förebyggande av återkommande DVT och LE, såsom angivet i tabellen nedan:

	Dosering	Maximal dygnsdos
Dag 1-21	15 mg två gånger dagligen	30 mg
Dag 22 och framåt	20 mg en gång dagligen	20 mg

Uppträppningsförpackningen av Xarelto för de fyra första veckorna är avsedd för patienter som kommer att gå över från 15 mg två gånger dagligen till 20 mg en gång dagligen från dag 22 och framåt (se avsnitt 6.5).

För patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion där man tagit beslut att fortsätta med 15 mg en gång dagligen från dag 22 och framåt finns andra förpackningar som innehåller enbart 15 mg filmdragerade tabletter tillgängliga (se doseringsinstruktioner i avsnittet Särskilda patientgrupper nedan).

Behandlingslängden ska anpassas individuellt efter noggrann bedömning av nyttan av behandlingen jämfört med risken för blödning (se avsnitt 4.4). Kort behandlingstid (som minst 3 månader) bör baseras på övergående riskfaktorer (t.ex. nyligen genomgången kirurgi, trauma, immobilisering) och längre behandlingstid bör baseras på permanenta riskfaktorer eller idiopatisk DVT eller LE.

Om en dos glöms under behandlingsfasen med 15 mg två gånger dagligen (dag 1-21) ska patienten ta Xarelto omedelbart för att säkerställa intag av 30 mg Xarelto dagligen. I detta fall kan två 15 mg tabletter tas samtidigt. Följande dag ska patienten fortsätta med det vanliga intaget av 15 mg två gånger dagligen som rekommenderat.

Om en dos glöms under behandlingsfasen med en tablett dagligen (dag 22 och framåt), ska patienten ta Xarelto omedelbart och fortsätta följande dag som tidigare med en tablett dagligen. Dosen ska inte fördubblas under en och samma dag för att kompensera för en glömd dos.

#### *Byte från vitamin K-antagonister (VKA) till Xarelto*

För patienter som behandlas för DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser ska VKA-behandling avslutas och behandling med Xarelto påbörjas när  $INR \leq 2,5$ .

Då patienter byter från VKA till Xarelto kommer INR-värdet att vara falskt förhöjt efter intag av Xarelto. INR är inte en valid metod för att bestämma den antikoagulatoriska effekten av Xarelto och ska därför inte användas (se avsnitt 4.5).

#### *Byte från Xarelto till vitamin K-antagonister (VKA)*

Det finns en risk för otillräcklig antikoagulation vid byte från Xarelto till VKA. Kontinuerlig adekvat antikoagulation måste säkerställas vid varje byte till ett alternativt antikoagulantium. Det bör noteras att Xarelto kan bidra till ett förhöjt INR-värde.

Hos patienter som byter från Xarelto till VKA ska VKA ges samtidigt tills  $INR \geq 2,0$ . Under de två första dagarna av övergångsperioden ska vanlig startdosering av VKA ges, följd av VKA-dosering baserat på INR-bestämning. Så länge patienten står på både Xarelto och VKA bör INR inte testas tidigare än 24 timmar efter den föregående dosen av Xarelto, men före nästa dos. När behandling med Xarelto har avslutats kan INR bestämmas med tillförlitlighet minst 24 timmar efter den sista dosen (se avsnitt 4.5 och 5.2).

#### *Byte från parenterala antikoagulantia till Xarelto*

För patienter som står på parenterala antikoagulantia, upphör med parenterala antikoagulantia och börja med Xarelto 0-2 timmar före nästa planerade dos av det parenterala läkemedlet (t.ex. lågmolekylärt heparin), eller samtidigt som en kontinuerlig administrering av parenteralt läkemedel sätts ut (t.ex. intravenöst ofraktionerat heparin).

#### *Byte från Xarelto till parenterala antikoagulantia*

Den första dosen av parenteralt antikoagulantium ges vid den tidpunkt då nästa dos Xarelto skulle ha tagits.

### Särskilda patientgrupper

#### *Nedsatt njurfunktion*

Begränsade kliniska data från patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) tyder på att plasmakoncentrationen av rivaroxaban är signifikant förhöjd. Xarelto ska således användas med försiktighet hos dessa patienter. Användning hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och 5.2).

För patienter med måttligt (kreatininclearance 30–49 ml/min) eller svårt (kreatininclearance 15–29 ml/min) nedsatt njurfunktion gäller följande doseringsrekommendationer:

- Vid behandling av DVT, behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE: patienterna ska behandlas med 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna. Därefter är den rekommenderade dosen 20 mg en gång dagligen. En sänkning av dosen från 20 mg en gång dagligen till 15 mg en gång dagligen bör övervägas om patientens risk för blödning bedöms överstiga risken för återkommande DVT och LE. Rekommendationen att använda 15 mg är baserad på farmakokinetisk modellering och har inte studerats kliniskt (se avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2).

Ingen dosjustering behövs hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50–80 ml/min) (se avsnitt 5.2).

#### *Nedsatt leverfunktion*

Xarelto är kontraindicerat hos patienter med leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk, inkluderande cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 4.3 och 5.2).

#### *Äldre*

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2).

#### *Kroppsvikt*

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2).

#### *Kön*

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2).

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Xarelto för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Xarelto rekommenderas därför inte till barn under 18 års ålder.

#### Administreringssätt

För oralt bruk.

Tabletterna ska tas tillsammans med mat (se avsnitt 5.2).

För patienter som inte kan svälja hela tabletter kan Xarelto-tabletten krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis före användning och administreras oralt. Efter administrering av krossade Xarelto 15 mg eller 20 mg filmdragerade tabletter ska föda omedelbart ges.

Den krossade Xarelto-tabletten kan också ges via magsond efter att man försäkrat sig om att sondens placering i magsäcken är korrekt. Den krossade tabletten ska administreras i en liten mängd vatten via en magsond varefter sonden ska spolras med vatten. Efter administrering av krossade Xarelto 15 mg eller 20 mg filmdragerade tabletter ska föda omedelbart ges med enteral matning (se avsnitt 5.2).

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Aktiv, kliniskt signifikant blödning.

Organskada eller tillstånd, som anses utgöra en ökad risk för större blödning. Detta kan omfatta pågående eller nyliga ulcerationer i magtarmkanalen, förekomst av maligna tumörer med hög blödningsrisk, nyligen hjärn- eller ryggradsskador, nyligen genomgången hjärn-, ryggrads- eller ögonkirurgi, nyligen genomgången intrakraniell blödning, kända eller misstänkta esofagusvaricer, arteriovenösa missbildningar, vaskulära aneurysm eller större intraspinala eller intracerebrala vaskulära missbildningar.

Samtidig behandling med andra antikoagulantia, t.ex. ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (enoxaparin, dalteparin etc), heparinderivat (fondaparinux etc), orala antikoagulantia (warfarin,

dabigatranetexilat, apixaban etc), förutom vid byte av antikoagulationsbehandling under speciella omständigheter (se avsnitt 4.2) eller när UFH ges i doser som krävs för att hålla en central ven- eller artärkateter öppen (se avsnitt 4.5).

Lever sjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk inklusive cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 5.2).

Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

#### **4.4 Varningar och försiktighet**

Klinisk uppföljning i enlighet med praxis för antikoagulantbehandling rekommenderas under hela behandlingsperioden.

##### Blödningsrisk

Liksom för andra antikoagulantia bör patienter som tar Xarelto observeras noggrant med avseende på tecken på blödning. Vid tillstånd med ökad blödningsrisk bör Xarelto användas med försiktighet. Administrering av Xarelto bör avbrytas om svår blödning uppstår.

I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (d.v.s. epistaxis, gingival-, gastrointestinal- och urogenitalblödningar) och anemi mer frekvent under långtidsbehandling med rivaroxaban jämfört med VKA-behandling. Som tillägg till adekvat klinisk uppföljning kan sålunda laborietestning av hemoglobin/hematokrit vara av värde för att upptäcka ockult blödning, då detta bedöms vara lämpligt.

Hos flera undergrupper av patienter, som anges nedan, föreligger en ökad blödningsrisk. Dessa patienter ska övervakas noga för tecken och symtom på blödningskomplikationer och anemi efter att behandlingen inletts (se avsnitt 4.8).

En oförklarlig sänkning av hemoglobinvärdet eller blodtrycket bör föranleda sökning efter ett blödningsställe.

Även om behandling med rivaroxaban inte kräver rutinmässig kontroll av exponeringen, kan bestämning av rivaroxaban-nivåer med ett kalibrerat kvantitativt test för faktor Xa vara användbart i exceptionella situationer då kännedom om exponeringen för rivaroxaban kan vara till hjälp för att fatta kliniska beslut, t.ex. vid överdosering och akut kirurgi (se avsnitt 5.1 och 5.2).

##### Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <30 ml/min) kan plasmanivåerna av rivaroxaban öka signifikant (i genomsnitt 1,6-faldigt) vilket kan leda till en ökad blödningsrisk. Xarelto ska användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15 - 29 ml/min. Användning av Xarelto hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte (se avsnitt 4.2 och 5.2).

Xarelto bör användas med försiktighet till patienter med nedsatt njurfunktion som samtidigt får andra läkemedel som ökar plasmakoncentrationen av rivaroxaban (se avsnitt 4.5).

##### Interaktion med andra läkemedel

Användning av Xarelto hos patienter som erhåller samtidig systemisk behandling med azol-antimykotika (såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol och posakonazol) eller HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir) rekommenderas inte. Dessa aktiva substanser är kraftiga hämmare av såväl CYP3A4 som P-gp, och kan därför öka plasmakoncentrationen av rivaroxaban i kliniskt relevant grad (i genomsnitt 2,6-faldig ökning) vilket kan medföra en ökad risk för blödning (se avsnitt 4.5).

Försiktighet bör iaktas hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som påverkar hemostasen, till exempel icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), acetylsalicylsyra eller trombocyttaggregationshämmare. För patienter i riskzonen för ulcerös gastrointestinal sjukdom kan en lämplig profylaktisk behandling övervägas (se avsnitt 4.5).



### Andra riskfaktorer för blödning

Liksom andra antikoagulantia rekommenderas rivaroxaban inte till patienter som har en ökad blödningsrisk, exempelvis:

- medfödda eller förvärvade blödningsrubbningsar
- okontrollerad svår arteriell hypertoni
- andra gastrointestinala sjukdomar utan aktiv ulceration som kan leda till blödningskomplikationer (t.ex. inflammatorisk tarmsjukdom, esofagit, gastrit och gastroesofageal refluxsjukdom)
- vaskulär retinopati
- bronkiektasi eller anamnes på pulmonell blödning

### Hemodynamiskt instabila LE-patienter eller patienter i behov av trombolys eller pulmonell embolektomi

Xarelto rekommenderas inte som ett alternativ till ofraktionerat heparin hos patienter med lungemboli som är hemodynamiskt instabila eller kan få trombolys eller pulmonell embolektomi, eftersom säkerhet och effekt av Xarelto inte har studerats i dessa kliniska situationer.

### Spinal/epiduralanestesi eller punktion

När neuroaxial anestesi (spinal/epiduralanestesi) eller spinal/epiduralpunktion används löper patienter som behandlas med antikoagulantia för förebyggande av tromboemboliska komplikationer en ökad risk att utveckla ett epidural- eller spinalhematom som kan resultera i långvarig eller permanent förlamning. Risken för dessa händelser kan öka genom postoperativ användning av kvarliggande epiduralkatetrar eller samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostasen. Risken kan också öka till följd av traumatisk eller upprepade epidural- eller spinalpunktioner. Patienten bör frekvent kontrolleras avseende tecken och symtom på neurologisk försämring (t.ex. domningar eller svaghet i benen, tarm- eller blåsdysfunktion). Om neurologisk försämring noteras är det nödvändigt med snabb diagnos och behandling. Innan en neuroaxial intervention påbörjas ska läkaren överväga fördelen kontra risken hos de patienter som har en pågående behandling med antikoagulantia liksom hos de patienter som kommer att ges antikoagulantia som trombosprofylax. Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av Xarelto 15 mg eller 20 mg i dessa situationer.

För att minska potentiella risker för blödning i samband med användning av rivaroxaban under neuroaxial spinal/epiduralanestesi eller punktion, bör den farmakokinetiska profilen för rivaroxaban beaktas. Placering eller borttagning av en epiduralkateter eller lumbalpunktion lämpar sig bäst när den antikoagulerande effekten av rivaroxaban är beräknad som låg. Den exakta tidpunkten för att nå tillräckligt låg antikoagulerande effekt för enskild patient är inte känd.

För borttagning av en epiduralkateter, baserat på de generella farmakokinetiska egenskaperna, minst 2 halveringstider förlöpa efter den sista administreringen av rivaroxaban d.v.s. minst 18 timmar för yngre patienter och 26 timmar för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Efter att katetern avlägsnats ska det gå minst 6 timmar innan nästa dos rivaroxaban administreras.

Om traumatisk punktion förekommer ska tillförseln av rivaroxaban skjutas upp i 24 timmar.

### Doseringsrekommendationer före och efter invasiva procedurer och kirurgiska ingrepp

Om en invasiv procedur eller ett kirurgiskt ingrepp blir nödvändigt ska Xarelto 15 mg/Xarelto 20 mg sättas ut minst 24 timmar innan ingreppet, om så är möjligt och baserat på läkarens kliniska bedömning. Om ingreppet inte kan senareläggas bör den ökade risken för blödning vägas mot behovet av att genomföra ett akut ingrepp.

Xarelto bör sättas in så snart som möjligt efter en invasiv procedur eller ett kirurgiskt ingrepp under förutsättning att den kliniska situationen så tillåter och adekvat hemostas har uppnåtts enligt beslut av behandlande läkare (se avsnitt 5.2).

### Äldre

Blödningsrisken kan öka med stigande ålder (se avsnitt 5.2).

### Hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, har rapporterats efter godkännandet för försäljning i samband med användning av rivaroxaban (se avsnitt 4.8). Störst risk för patienterna att utveckla dessa reaktioner tycks vara i ett tidigt skede av behandlingen. I de flesta fallen har

reaktionerna inträffat under de första behandlingsveckorna. Behandling med rivaroxaban bör avbrytas om allvarliga hudutslag uppträder (t.ex. kraftiga utslag som sprider sig, med eller utan blåsbildning), eller vid något annat tecken på överkänslighet i samband med mukosala lesioner.

#### Information om hjälpämnen

Xarelto innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd ska inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption.

### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

#### CYP3A4 och P-gp-hämmare

Samtidig administrering av rivaroxaban och ketokonazol (400 mg en gång dagligen) eller ritonavir (600 mg två gånger dagligen) ledde till en 2,6-faldig/2,5-faldig genomsnittlig ökning av AUC för rivaroxaban och en 1,7-faldig/1,6-faldig genomsnittlig ökning av  $C_{max}$  för rivaroxaban med signifikanta öknings av farmakodynamiska effekter, vilket kan leda till en ökad risk för blödning. Användning av Xarelto rekommenderas därför inte hos patienter som erhåller samtidig systemisk behandling med azol-antimykotika såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol och posakonazol eller HIV-proteashämmare. Dessa aktiva substanser är kraftiga hämmare av såväl CYP3A4 som P-gp (se avsnitt 4.4).

Aktiva substanser som kraftigt hämmar endast en av elimineringsvägarna för rivaroxaban, antingen CYP3A4 eller P-gp, förväntas kunna öka plasmakoncentrationen av rivaroxaban i mindre utsträckning. Exempelvis gav klaritromycin (500 mg två gånger dagligen), ansedd som en kraftig hämmare av CYP3A4 och måttlig hämmare av P-gp, en 1,5-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,4-faldig ökning av  $C_{max}$ . Denna ökning anses inte vara kliniskt relevant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

Erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen), som måttligt hämmar CYP3A4 och P-gp, ledde till en 1,3-faldig ökning av genomsnittligt AUC och  $C_{max}$  för rivaroxaban. Denna ökning anses inte vara kliniskt relevant. Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen) till en 1,8-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6-faldig ökning av  $C_{max}$  jämfört med patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin till en 2,0-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6-faldig ökning av  $C_{max}$  jämfört med patienter med normal njurfunktion. Effekten av erytromycin är additiv till nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Flukonazol (400 mg en gång dagligen), som anses vara en måttlig hämmare av CYP3A4, gav en 1,4-faldig ökning av genomsnittligt AUC och en 1,3-faldig ökning av  $C_{max}$  för rivaroxaban. Denna ökning anses inte vara kliniskt relevant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

Baserat på de begränsade kliniska data som finns tillgängliga för dronedaron bör samtidig administrering med rivaroxaban undvikas.

#### Antikoagulantia

Efter kombinerad administrering av enoxaparin (40 mg enkeldos) och rivaroxaban (10 mg enkeldos) observerades en tilläggseffekt på anti-faktor Xa-aktiviteten utan några ytterligare effekter på koagulationstester (PT, aPTT). Enoxaparin påverkade inte farmakokinetiken för rivaroxaban. På grund av den ökade blödningsrisken ska försiktighet iaktas om patienter samtidigt behandlas med andra antikoagulantia (se avsnitt 4.3 och 4.4).

#### NSAID/trombocytaggregationshämmare

Ingen kliniskt relevant förlängning av blödningstiden iaktogs efter samtidig administrering av rivaroxaban (15 mg) och 500 mg naproxen. Trots detta kan det finnas personer med ett mera uttalat farmakodynamiskt svar.

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner iaktogs när rivaroxaban administrerades samtidigt med 500 mg acetylsalicylsyra.

Klopidogrel (300 mg bolusdos följt av 75 mg underhållsdos) visade inte någon farmakokinetisk interaktion med rivaroxaban (15 mg) men en relevant ökning av blödningstiden observerades hos en subpopulation av

patienterna, utan att samtidigt påverka trombocytaggregationen, eller nivåerna av P-selektin- eller GPIIb-/IIIa-receptorer.

Försiktighet ska iakttas hos patienter som samtidigt behandlas med NSAID (inklusive acetylsalicylsyra) och trombocytaggregationshämmare eftersom dessa läkemedel vanligtvis ökar blödningsrisken (se avsnitt 4.4).

#### Warfarin

Vid byte av medicinering av patienter från vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0 – 3,0) till rivaroxaban (20 mg) eller från rivaroxaban (20 mg) till warfarin (INR 2,0 – 3,0) ökade protrombintiden/INR (Neoplastin) mer än additivt (INR-värden upp till 12 kan ses hos enskilda individer), medan effekten på aPTT, hämning av faktor Xa-aktivitet och endogen trombinpotential var additiva.

Om det är önskvärt att bestämma de farmakodynamiska effekterna av rivaroxaban under pågående byte av medicinering kan anti-faktor Xa-aktivitet, PiCT och Heptest användas eftersom dessa tester inte påverkas av warfarin. På den fjärde dagen efter den sista warfarindosen visade alla tester (inklusive PT, aPTT, hämning av faktor Xa-aktivitet och ETP) enbart effekten av rivaroxaban.

Om det är önskvärt att bestämma de farmakodynamiska effekterna av warfarin under pågående byte av medicinering kan bestämning av INR göras vid dalnivå ( $C_{\text{trough}}$ ) av rivaroxaban (24 timmar efter föregående intag av rivaroxaban), eftersom detta test vid denna tidpunkt påverkas minimalt av rivaroxaban.

Ingen farmakokinetisk interaktion mellan warfarin och rivaroxaban har observerats.

#### CYP3A4-inducerare

Samtidig administrering av rivaroxaban och den kraftiga CYP3A4-induceraren rifampicin ledde till en genomsnittlig minskning av AUC på cirka 50 % för rivaroxaban och parallellt en minskning av den farmakodynamiska effekten. Samtidig användning av rivaroxaban och andra kraftiga CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesört (*Hypericum perforatum*)) kan också leda till reducerade plasmakoncentrationer av rivaroxaban. Därför ska samtidig administrering av kraftiga CYP3A4-inducerare undvikas om inte patienten kontrolleras noggrant för tecken och symtom på trombos.

#### Andra samtidigt pågående behandlingar

Inga kliniskt signifikanta farmakokinetiska eller farmakodynamiska interaktioner iaktogs när rivaroxaban administrerades samtidigt med midazolam (substrat av CYP3A4), digoxin (substrat av P-gp), atorvastatin (substrat av CYP3A4 och P-gp) eller omeprazol (protonpumpshämmare). Rivaroxaban vare sig hämmar eller inducerar några viktiga CYP-isoformer såsom CYP3A4.

#### Laboratorieparametrar

Koagulationsparametrar (t.ex. PT, aPTT, HepTest) påverkas som förväntat av rivaroxabans verkningsmekanism (se avsnitt 5.1).

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Säkerhet och effekt av Xarelto hos gravida kvinnor har inte fastställts. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). På grund av den potentiella reproduktionstoxiciteten, risken för blödning och evidens för att rivaroxaban passerar placenta, är Xarelto kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

Kvinnor i fertil ålder ska undvika att bli gravida under pågående behandling med rivaroxaban.

#### Amning

Säkerhet och effekt av Xarelto hos ammande kvinnor har inte fastställts. Uppgifter från djur indikerar att rivaroxaban utsöndras i modersmjölk. Xarelto är därför kontraindicerat under amning (se avsnitt 4.3). Beslut måste fattas om att antingen avsluta amningen eller sätta ut/avstå från behandling.

## Fertilitet

Inga specifika studier med rivaroxaban har genomförts på människa för att utvärdera effekter på fertilitet. I en studie på manlig och kvinnlig fertilitet hos rätta sågs inga effekter (se avsnitt 5.3).

## 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Xarelto har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar såsom synkope (frekvens: mindre vanlig) och yrsel (frekvens: vanlig) har rapporterats (se avsnitt 4.8). Patienter som upplever dessa biverkningar ska inte framföra fordon eller använda maskiner.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för rivaroxaban har utvärderats i elva fas III-studier med 32 625 rivaroxaban-exponerade patienter (se tabell 1).

**Tabell 1: Antal patienter, maximal dygnsdos och behandlingstid i fas III-studier**

Indikation	Antal patienter*	Maximal dygnsdos	Maximal behandlingstid
Förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6 097	10 mg	39 dagar
Förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos medicinskt sjuka patienter	3 997	10 mg	39 dagar
Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser	4 556	Dag 1-21: 30 mg Dag 22 och framåt: 20 mg	21 månader
Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer	7 750	20 mg	41 månader
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter efter AKS	10 225	5 mg respektive 10 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller acetylsalicylsyra och klopidogrel eller tiklopidin	31 månader

\*Patienter som fått minst en dos rivaroxaban

De vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter som fick rivaroxaban var blödning (se avsnitt 4.4 och "Beskrivning av utvalda biverkningar" nedan). De vanligast rapporterade blödningarna ( $\geq 4\%$ ) var näsblod (5,9 %) och blödning i mag-tarmkanalen (4,2 %).

Sammanlagt fick ungefär 67% av de patienter som fått minst en dos rivaroxaban oönskade händelser som uppstod under behandling. Ungefär 22% av patienterna fick biverkningar som av prövaren bedömdes ha samband med behandlingen. Hos patienter som fått Xarelto 10 mg och genomgått höft- eller knäledsplastik respektive hos sjukhusinlagda medicinskt sjuka patienter, förekom blödningar hos ca. 6,8% respektive 12,6% och anemi hos ca. 5,9% respektive 2,1% av patienterna. Hos patienter som behandlats med antingen Xarelto 15 mg två gånger dagligen följt av 20 mg en gång dagligen för behandling av DVT eller LE, eller med 20 mg en gång dagligen för förebyggande av återkommande DVT och LE, förekom blödningar hos ca. 27,8% och anemi hos ca. 2,2% av patienterna. Hos patienter som behandlats för förebyggande av stroke och systemisk embolism förekom blödning, oavsett typ och svårighetsgrad, med en incidens av 28 per 100 patientår, och anemi med en incidens av 2,5 per 100 patientår. Hos patienter som behandlats för förebyggande av kardiovaskulär död och hjärtinfarkt efter akut koronarsyndrom (ACS) förekom blödning

oavsett typ och svårighetsgrad med en incidens av 22 per 100 patientår. Anemi förekom med en incidens av 1,4 per 100 patientår.

#### Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Frekvenserna av biverkningar rapporterade med Xarelto sammanfattas i tabell 2 nedan enligt klassificering av organsystem (i MedDRA) och frekvens.

Frekvenser definieras som:

Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )

Vanliga ( $\geq 1/100$  till  $< 1/10$ )

Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$  till  $< 1/100$ )

Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$  till  $< 1/1\ 000$ )

Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

**Tabell 2: Biverkningar som rapporterats i samband med behandling i fas III-studier**

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Blodet och lymfsystemet</b>			
Anemi (inkl. respektive laboratorieparameter)	Trombocytemi (inkl. förhöjt trombocytvärde) <sup>A</sup>		
<b>Immunsystemet</b>			
	Allergisk reaktion, allergisk dermatit		
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>			
Yrsel, huvudvärk	Cerebral och intrakraniell blödning, synkope		
<b>Ögon</b>			
Blödning från ögat (inkl. konjunktivalblödning)			
<b>Hjärtat</b>			
	Takykardi		
<b>Blodkärl</b>			
Hypotoni, hematom			
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>			
Epistaxis, hemopty			
<b>Magtarmkanalen</b>			
Gingivalblödning, blödning i magtarmkanalen (inkl. rektalblödning), gastrointestinal- och buksmärtor, dyspepsi, illamående, konstipation <sup>A</sup> , diarré, kräkning <sup>A</sup>	Muntorrhet		
<b>Lever och gallvägar</b>			
	Onormal leverfunktion	Gulsot	
<b>Hud och subkutan vävnad</b>			
Klåda (inkl. sällsynta fall av generaliserad klåda), hudutslag, ekkymos, kutan och subkutan blödning	Urtikaria		

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Ingen känd frekvens
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>			
Smärta i extremitet <sup>A</sup>	Hemartros	Muskelblödning	Kompartment-syndrom sekundärt till blödning
<b>Njurar och urinvägar</b>			
Urogenitala blödningar (inkl. hematuri och menorragi <sup>B</sup> ), försämrad njurfunktion (inkl. förhöjning av blodkreatinin, förhöjning av blodurea) <sup>A</sup>			Njursvikt/akut njursvikt sekundärt till blödning tillräcklig för att orsaka hypoperfusion
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>			
Feber <sup>A</sup> , perifert ödem, minskad allmän kraft och energi (inkl. trötthet, asteni)	Sjukdomskänsla (inkl. malaise)	Lokalt ödem <sup>A</sup>	
<b>Undersökningar</b>			
Förhöjning av transaminaser	Förhöjt bilirubin, förhöjt alkaliskt fosfatas i blod <sup>A</sup> , förhöjt LDH <sup>A</sup> , förhöjt lipas <sup>A</sup> , förhöjt amylas <sup>A</sup> , förhöjt GGT <sup>A</sup>	Förhöjning av konjugerat bilirubin (med eller utan samtidig ALAT-förhöjning)	
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>			
Blödning efter ingrepp (inkl. postoperativ anemi och sårblödning), kontusion, sårsekret <sup>A</sup>		Vaskulärt pseudoaneurysm <sup>C</sup>	

A: observerad vid förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik

B: observerad vid behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser som mycket vanlig hos kvinnor <55 år

C: observerad som mindre vanlig vid förebyggande av aterotrombotiska händelser efter akut koronarsyndrom (efter perkutan koronar intervention)

#### Beskrivning av utvalda biverkningar

På grund av den farmakologiska verkningsmekanismen kan användningen av Xarelto medföra en ökad risk för ockult eller overt blödning från vilken vävnad eller vilket organ som helst, vilket kan resultera i posthemorragisk anemi. Tecken, symtom och svårighetsgrad (inkluderande dödlig utgång) varierar beroende på både lokalisering och graden eller omfattningen av blödningen och/eller anemin (se avsnitt 4.9 Åtgärder vid blödning). I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (d.v.s. epistaxis, gingival-, gastrointestinal- och urogenitalblödningar) och anemi mer frekvent under långtidsbehandling med rivaroxaban jämfört med VKA-behandling. I tillägg till adekvat klinisk uppföljning kan sålunda laboratorietestning av hemoglobin/hematokrit vara av värde för att upptäcka ockult blödning, om detta bedöms vara lämpligt. Risken för blödningar kan vara förhöjd hos vissa patientgrupper, t.ex. patienter med okontrollerad, allvarlig arteriell hypertoni och/eller med samtidig behandling som påverkar hemostasen (se Blödningsrisk i avsnitt 4.4). Menstruationsblödningar kan intensifieras och/eller förlängas. Hemorragiska komplikationer

kan yttra sig som svaghet, blekhet, yrsel, huvudvärk eller oförklarlig svullnad, dyspné och oförklarlig chock. I vissa fall, som konsekvens av anemi, har symtom på kardiell ischemi som bröstsmärta eller angina pectoris förekommit. Kända sekundärkomplikationer till svår blödning, som kompartmentsyndrom och njursvikt på grund av hypoperfusion har rapporterats för Xarelto. Risken för en blödning ska därför övervägas vid utvärdering av tillståndet för alla antikoagulerade patienter.

#### Observationer efter godkännandet för försäljning

Följande biverkningar som tidsmässigt sammanföll med användningen av Xarelto har rapporterats efter godkännandet för försäljning. Frekvensen av de biverkningar som rapporterats efter godkännande för försäljning kan inte beräknas.

Immunsystemet: Angioödem och allergiskt ödem (i de poolade fas III-studierna var dessa biverkningar mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )).

Lever och gallvägar: Gallstas, hepatit (inkl. hepatocellulär skada) (i de poolade fas III-studierna, var dessa biverkningar sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ )).

Blodet och lymfsystemet: Trombocytopeni (i de poolade fas III-studierna, var dessa biverkningar mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )).

Hud och subkutan vävnad: Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys (i de poolade fas III-studierna bedömdes dessa biverkningar som mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )).

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

## **4.9 Överdoser**

Sällsynta fall av överdosering upp till 600 mg har rapporterats utan några blödningsskomplikationer eller andra biverkningar. På grund av begränsad absorption förväntas en maximal effekt utan ytterligare ökning av den genomsnittliga exponeringen i plasma uppnås vid supratherapeutiska doser om 50 mg rivaroxaban eller mer.

Det finns inte någon specifik antidot som reverserar den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban.

Administrering av aktivt kol för att minska absorption kan övervägas vid fall av överdosering av rivaroxaban.

#### Åtgärder vid blödning

Om blödning inträffar hos en patient som får rivaroxaban bör nästa dos senareläggas eller behandlingen sättas ut efter behov. Rivaroxaban har en halveringstid på ca. 5-13 timmar (se avsnitt 5.2). Åtgärderna ska anpassas efter blödningens svårighetsgrad och lokalisering. Lämplig symptomatisk behandling kan ges efter behov, såsom mekanisk kompression (t.ex. för svår epistaxis), kirurgisk hemostas med procedurer för blödningsskontroll, vätskeersättning och hemodynamiskt stöd, blodprodukter (packade röda blodkroppar eller färskfrusen plasma, beroende på den associerade anemin eller koagulopatin) eller trombocyter.

Om blödning inte kan kontrolleras med ovanstående åtgärder kan tillförsel av ett specifikt prokoagulatív medel övervägas, såsom protrombinkomplexkoncentrat (PCC), aktiverat protrombinkomplexkoncentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa). Det finns dock för närvarande mycket begränsad erfarenhet av användning av dessa medel hos personer som erhåller rivaroxaban. Rekommendationen är också baserad på begränsade icke-kliniska data. På grundval av det kliniska förloppet får avgöras om upprepade doser av faktor VIIa bör ges. Beroende på lokal tillgänglighet, bör konsultation av koagulationsexpert övervägas vid större blödningar (se avsnitt 5.1).

Protaminsulfat och K-vitamin förväntas inte påverka antikoagulationsaktiviteten hos rivaroxaban. Det finns begränsad erfarenhet av tranexamsyra och ingen erfarenhet av aminokapronsyra och aprotinin hos personer som erhåller rivaroxaban. Det finns varken någon vetenskaplig grund för fördelar eller någon erfarenhet av användning av systemisk hemostatika desmopressin hos personer som erhåller rivaroxaban. På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas rivaroxaban inte vara dialyserbart.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Direkta faktor Xa-hämmare, ATC-kod: B01AF01

#### Verkningsmekanism

Rivaroxaban är en ytterst selektiv direkt faktor Xa-hämmare med oral biotillgänglighet. Hämning av faktor Xa avbryter den inre och yttre vägen för blodkoagulationskaskaden, vilket hämmar både bildning av trombin och bildandet av trombi. Rivaroxaban hämmar inte trombin (aktiverad faktor II) och ingen effekt på trombocyterna har påvisats.

#### Farmakodynamiska effekter

Dosberoende hämning av faktor Xa-aktivitet har iakttagits hos människa. Protrombintiden (PT) påverkas av rivaroxaban på ett dosberoende sätt och har nära samband med plasmakoncentrationer (r-värde lika med 0,98) om Neoplastin används för analysen. Andra reagens ger andra resultat. PT-avläsningen ska göras i sekunder eftersom INR (internationellt normaliserat ratio) endast är kalibrerat och validerat för kumariner och inte kan användas för någon annan antikoagulant. Bland patienter som fått rivaroxaban för behandling av DVT och LE och förebyggande av återkommande händelser varierade 5/95-percentilerna för PT (Neoplastin) 2–4 timmar efter tablettintag (dvs. vid tidpunkten för maximal effekt) för rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen från 17 till 32 sekunder och för rivaroxaban 20 mg en gång dagligen från 15 till 30 sekunder. Vid dalnivå (8 – 16 timmar efter tablettintag) varierade 5/95-percentilerna för 15 mg två gånger dagligen från 14 till 24 sekunder och för 20 mg en gång dagligen (18 – 30 timmar efter tablettintag) från 13 till 20 sekunder. Bland patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som fått rivaroxaban för att förebygga stroke och systemisk embolism varierade 5/95-percentilerna för PT (Neoplastin) 1-4 timmar efter tablettintag (dvs. vid tidpunkten för maximal effekt) hos patienter som behandlats med 20 mg en gång dagligen från 14 till 40 sekunder och hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som behandlats med 15 mg en gång dagligen från 10 till 50 sekunder. Vid dalnivå (16 – 36 timmar efter tablettintag) varierade 5/95-percentilerna hos patienter som behandlats med 20 mg en gång dagligen från 12 till 26 sekunder och hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som behandlats med 15 mg en gång dagligen från 12 till 26 sekunder.

I en kliniska farmakologistudie av farmakodynamiken för rivaroxaban på friska, vuxna försökspersoner (n=22), utvärderades effekten av en dos (50 IU/kg) av två olika typer av PCC, en PCC med tre faktorer (faktor II, IX och X) och en PCC med fyra faktorer (faktor II, VII, IX och X). PCC med tre faktorer minskade medelvärdet av Neoplastin PT-värdet med cirka 1,0 sekund inom 30 minuter, jämfört med en minskning på cirka 3,5 sekunder hos PCC med fyra faktorer. I jämförelse hade PCC med tre faktorer totalt en kraftigare och snabbare effekt på förändringarna i den endogena trombingeneraationen än PCC med fyra faktorer (se avsnitt 4.9).

Den aktiverade partiella tromboplastintiden (aPTT) och HepTest förlängs också dosberoende. De rekommenderas dock inte för bedömning av den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban.

I klinisk praxis finns det inget behov av att monitorera koagulationsparametrar under behandling med rivaroxaban. Mätning kan dock ske med för rivaroxaban kalibrerade kvantitativa anti-faktor-Xa-tester om detta är kliniskt indicerat (se avsnitt 5.2).

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### *Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande DVT och LE*

Det kliniska programmet för Xarelto utformades för att påvisa Xareltos effekt vid initial och fortsatt behandling av akut DVT och LE och förebyggande av återkommande händelser.

Över 9 400 patienter studerades i tre randomiserade kontrollerade fas III-studier (Einstein DVT, Einstein PE och Einstein Extension). Dessutom gjordes en på förhand specificerad poolad analys av Einstein DVT- och Einstein PE-studierna. Den sammanlagda kombinerade behandlingstiden i alla studierna var upp till 21 månader.

I Einstein DVT studerades 3 449 patienter med akut DVT vid behandling av DVT och förebyggande av återkommande DVT och LE (patienter med symtomatisk LE exkluderades från studien). Behandlingens längd var 3, 6 eller 12 månader och avgjordes av prövaren.



Under de första tre veckornas behandling av akut DVT gavs 15 mg rivaroxaban två gånger dagligen. Detta följdes av 20 mg rivaroxaban en gång dagligen.

I Einstein PE studerades 4 832 patienter med akut LE vid behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE. Behandlingens längd var 3, 6 eller 12 månader och avgjordes av prövaren. Under de första tre veckornas behandling av akut LE gavs 15 mg rivaroxaban två gånger dagligen. Detta följdes av 20 mg rivaroxaban en gång dagligen.

I både Einstein DVT- och Einstein PE-studien, bestod jämförelsebehandlingen av enoxaparin givet i minst 5 dagar i kombination med behandling med vitamin K-antagonist tills PT/INR nådde terapeutiskt intervall ( $\geq 2,0$ ). Behandlingen fortsattes med vitamin K-antagonist som dosjusterades för att bibehålla PT/INR-värdet inom det terapeutiska intervallet 2,0-3,0.

I Einstein Extension studerades 1 197 patienter med DVT eller LE för förebyggande av återkommande DVT och LE. Behandlingstidens längd var ytterligare 6 eller 12 månader hos patienter som hade genomgått 6 till 12 månaders behandling för venös tromboembolism och avgjordes av prövaren. Xarelto 20 mg en gång dagligen jämfördes med placebo.

Alla fas III-studierna använde sig av samma på förhand definierade primära och sekundära effektmått. Det primära effektmåttet var symtomatisk återkommande VTE, vilket definierades som kombinationen av återkommande DVT, icke-dödlig LE och död oavsett orsak.

Einstein DVT-studien (se tabell 3) visade att rivaroxaban var likvärdig (non-inferior) med enoxaparin/VKA avseende det primära effektmåttet ( $p < 0,0001$  (test för non-inferiority); riskkvot: 0,680 (0,443- 1,042),  $p = 0,076$  (test för superiority)). Den på förhand specificerade sammantagna kliniska nyttan (primärt effektmått plus större blödning) rapporterades med en riskkvot på 0,67 ((95% konfidensintervall: 0,47 – 0,95), nominellt p-värde  $p = 0,027$ ) till förmån för rivaroxaban. INR-värdena var inom terapeutiskt intervall i genomsnitt 60,3% av tiden för studiens genomsnittliga behandlingstid på 189 dagar, och 55,4%, 60,1% och 62,8% av tiden i grupperna med en planerad behandlingstid på 3, 6 respektive 12 månader. I gruppen som fick enoxaparin/VKA sågs inget tydligt samband mellan genomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid inom terapeutiskt intervall på 2,0 - 3,0) på centernivå i jämnstora tertiler och incidensen av återkommande VTE ( $p$ -värde = 0,932 för interaktion). I den högsta tertilen baserat på center var riskkvoten för rivaroxaban jämfört med warfarin 0,69 (95% konfidensintervall: 0,35 - 1,35).

Incidensen för det primära säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) såväl som det sekundära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) var likartad i bägge behandlingsgrupperna.

**Tabell 3: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein DVT**

Studiepopulation	3 449 patienter med symtomatisk akut djup ventrombos	
Behandlingsdos och -längd	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 eller 12 månader N=1 731	Enoxaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 eller 12 månader N=1 718
Symtomatisk återkommande VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Symtomatisk återkommande LE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Symtomatisk återkommande DVT	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Symtomatisk LE och DVT	1 (0,1%)	0
Dödlig LE/Död där LE inte kan uteslutas	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Allvarlig blödning	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen i tre veckor följt av 20 mg en gång dagligen

b) Enoxaparin i minst 5 dagar överlappat med och följt av VKA

\*  $p < 0,0001$  (non-inferiority visavi en på förhand definierad riskkvot på 2,0); riskkvot: 0,680 (0,443 – 1,042),  $p=0,076$  (superiority)

Einstein PE-studien (se tabell 4) visade att rivaroxaban var likvärdig (non-inferior) med enoxaparin/VKA avseende det primära effektmåttet ( $p=0,0026$  (test för non-inferiority); riskkvot: 1,123 (0,749-1,684)). Den på förhand specificerade sammantagna kliniska nyttan (primärt effektmått plus större blödning) rapporterades med en riskkvot på 0,849 ((95% konfidensintervall: 0,633 – 1,139), nominellt p-värde  $p=0,275$ ). INR-värdena var inom terapeutiskt intervall i genomsnitt 63% av tiden för studiens genomsnittliga behandlingstid på 215 dagar, och 57%, 62% och 65% av tiden i grupperna med en planerad behandlingstid på 3, 6 respektive 12 månader. I gruppen som fick enoxaparin/VKA sågs inget tydligt samband mellan genomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid inom terapeutiskt intervall på 2,0 - 3,0) på centernivå i jämnstora tertiler och incidensen av återkommande VTE ( $p$ -värde =0,082 för interaktion). I den högsta tertilen baserat på center var riskkvoten för rivaroxaban jämfört med warfarin 0,642 (95% konfidensintervall: 0,277 - 1,484).

Incidensen för det primära säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) var något lägre i rivaroxabangruppen (10,3% (249/2412)) än i enoxaparin/VKA-gruppen (11,4% (2704/2405)). Incidensen av det sekundära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) var lägre i rivaroxabangruppen (1,1% (26/2412)) än i enoxaparin/VKA-gruppen (2,2% (52/2405)) med en riskkvot på 0,493 (95% konfidensintervall: 0,308 – 0,789).

**Tabell 4: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein PE**

Studiepopulation	4 832 patienter med symtomatisk akut lungemboli	
Behandlingsdos och -längd	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 eller 12 månader N=2 419	Enoxaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 eller 12 månader N=2 413
Symtomatisk återkommande VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Symtomatisk återkommande LE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Symtomatisk återkommande DVT	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Symtomatisk LE och DVT	0	2 (<0,1%)
Dödlig LE/Död där LE inte kan uteslutas	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Allvarlig blödning	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen i tre veckor följt av 20 mg en gång dagligen

b) Enoxaparin i minst 5 dagar, överlappat med och följt av VKA

\*  $p < 0,0026$  (non-inferiority visavi en på förhand definierad riskkvot på 2,0); riskkvot: 1,123 (0,749 – 1,684)

En på förhand specificerad poolad analys av utfallet av Einstein DVT- och Einstein PE-studierna gjordes (se tabell 5).

**Tabell 5: Effekt- och säkerhetsresultat från poolad analys av fas III Einstein DVT och Einstein PE**

Studiepopulation	8 281 patienter med symtomatisk akut djup ventrombos eller lungemboli	
Behandlingsdos och -längd	Xarelto <sup>a)</sup> 3, 6 eller 12 månader N=4 150	Enoxaparin/VKA <sup>b)</sup> 3, 6 eller 12 månader N=4 131
Symtomatisk återkommande VTE*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
Symtomatisk återkommande LE	43 (1,0%)	38 (0,9%)
Symtomatisk återkommande DVT	32 (0,8%)	45 (1,1%)
Symtomatisk LE och DVT	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
Dödlig LE/Död där LE inte kan uteslutas	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Allvarlig blödning	40 (1,0%)	72 (1,7%)

a) Rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen i tre veckor följt av 20 mg en gång dagligen

b) Enoxaparin i minst 5 dagar, överlappat med och följt av VKA

\*  $p < 0,0001$  (non-inferiority visavi en på förhand definierad riskkvot på 1,75); riskkvot: 0,886 (0,661 – 1,186)

Den på förhand specificerade sammantagna kliniska nyttan (primärt effektmått plus allvarlig blödning) för den poolade analysen rapporterades med en riskkvot på 0,771 ((95% konfidensintervall: 0,614 – 0,967), nominellt p-värde  $p=0,0244$ ).

I Einstein Extension-studien (se tabell 6) var rivaroxaban överlägsen placebo avseende primära och sekundära effektmått. För det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) sågs en icke-signifikant numeriskt högre incidens för patienter som behandlades med rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med placebo. För det sekundära säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) sågs högre incidens för patienter som behandlades med rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med placebo.

**Tabell 6: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein Extension**

Studiepopulation	1 197 patienter, fortsatt behandling och förebyggande av återkommande venös tromboembolism	
Behandlingsdos och -längd	Xarelto <sup>a)</sup> 6 eller 12 månader N=602	Placebo 6 eller 12 månader N=594
Symtomatisk återkommen VTE*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
Symtomatisk återkommande LE	2 (0,3%)	13 (2,2%)
Symtomatisk återkommande DVT	5 (0,8%)	31 (5,2%)
Dödlig LE/Död där LE inte kan uteslutas	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Allvarlig blödning	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Kliniskt relevant icke-allvarlig blödning	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen

\*  $p < 0,0001$  (superiority), riskkvot: 0,185 (0,087 – 0,393)

Utöver fas III- programmet EINSTEIN har en prospektiv, icke-interventions, öppen kohortstudie (XALIA) genomförts med central adjudicering av händelser såsom återkommande VTE, allvarliga blödningar och död. 5 142 patienter med akut DVT inkluderades i studien för att undersöka den långsiktiga säkerheten för rivaroxaban jämfört med standard-antikoagulationsbehandling i klinisk praxis. Andelen allvarliga blödningar, återkommande VTE samt alla dödsorsaker för rivaroxaban var 0,7%, 1,4% respektive 0,5%. Det fanns skillnader i patienters baslinjedata som inkluderade ålder, cancer och njurfunktion. En fördefinierad så kallad stratifierad propensity score analys användes för att justera för uppmätta skillnader i baslinjedata. Kvarvarande störfaktorer kan dock, trots detta, påverka resultatet. Justerade riskkvoter användes för att jämföra rivaroxaban och standardbehandling avseende allvarliga blödningar, återkommande VTE samt alla dödsorsaker. Riskkvoterna var 0,77 (95% KI 0,40-1,50), 0,91 (95% KI 0,54-1,54) respektive 0,51 (95% KI 0,24-1,07).

Dessa resultat hos patienter som observerades i klinisk praxis överensstämmer med den fastställda säkerhetsprofilen för denna indikation.

#### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Xarelto för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av tromboemboliska händelser. Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Xarelto för alla grupper av den pediatrika populationen för förebyggande av tromboemboliska händelser (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Rivaroxaban absorberas snabbt, varvid maximala koncentrationer ( $C_{max}$ ) uppnås 2–4 timmar efter tablettintag.

Den orala absorptionen av rivaroxaban är nästan fullständig och den orala biotillgängligheten är hög (80 – 100%) för en dos på en tablett á 2,5 mg och 10 mg, oavsett om dosen intas på fastande mage eller i samband med föda. Intag tillsammans med föda påverkar inte AUC eller  $C_{max}$  för rivaroxaban vid dosen 2,5 mg och 10 mg.

På grund av minskad absorptionsgrad är den orala biotillgängligheten för 20 mg-tabletten 66% på fastande mage. När Xarelto 20 mg tabletter tas tillsammans med föda ökar genomsnittligt AUC med 39% jämfört

med tablettintag på fastande mage, vilket indikerar så gott som fullständig absorption och hög oral biotillgänglighet. Xarelto 15 mg och 20 mg ska tas tillsammans med föda (se avsnitt 4.2).

Rivaroxabans farmakokinetik är på fastande mage i det närmaste linjär upp till 15 mg en gång dagligen. Vid intag tillsammans med föda uppvisar Xarelto 10 mg, 15 mg och 20 mg dosproportionalitet. Vid högre doser av rivaroxaban ses en upplösningsbegränsad absorption med minskad biotillgänglighet och minskad absorptions hastighet vid ökad dos. Variabiliteten i farmakokinetiken för rivaroxaban är måttlig med en interindividuell variabilitet (CV%) som sträcker sig från 30% till 40%.

Absorptionen av rivaroxaban är beroende av platsen för dess frisättning i mag-tarmkanalen. En minskning på 29 % och 56 % av AUC och  $C_{max}$  jämfört med tablett rapporterades när rivaroxaban granulat frisattes i den proximala tunntarmen. Exponeringen minskar ytterligare när rivaroxaban frisätts i den distala tunntarmen eller colon ascendens. Administrering av rivaroxaban distalt om magsäcken bör således undvikas eftersom det kan leda till nesatt absorption och tillhörande rivaroxaban exponering.

Biotillgängligheten (AUC och  $C_{max}$ ) var jämförbar för 20 mg rivaroxaban administrerat oralt som en krossad tablett blandad med äppelmos, eller upplöst i vatten, och administrering via en magsond följt av en flytande måltid, jämfört med en hel tablett. Med tanke på den förutsägbara dosproportionerliga farmakokinetiska profilen för rivaroxaban kan resultaten för biotillgänglighet från den här studien troligtvis appliceras på lägre doser av rivaroxaban.

### Distribution

Plasmaproteinbindningen hos människa är hög, cirka 92% till 95% med huvudsaklig bindning till serumalbumin. Distributionsvolymen är måttlig, varvid  $V_{ss}$  är cirka 50 liter.

### Metabolism och eliminering

Av tillförd dos rivaroxaban undergår ca två tredjedelar metabolisk nedbrytning, varav hälften därefter elimineras renalt och hälften via faeces. Den sista tredjedelen av tillförd dos utsöndras direkt via njurarna som oförändrad aktiv substans i urinen, huvudsakligen genom aktiv renal sekretion.

Rivaroxaban metaboliseras via CYP3A4, CYP2J2 och CYP-oberoende mekanismer. Oxidativ nedbrytning av morfolinondelen och hydrolys av amidbindningarna är de huvudsakliga ställena för biotransformation. Baserat på *in vitro*-undersökningar är rivaroxaban ett substrat för transportproteinerna P-gp (P-glycoprotein) och Bcrp (breast cancer resistance protein).

Oförändrat rivaroxaban är den viktigaste föreningen i human plasma utan att några viktigare eller aktiva cirkulerande metaboliter förekommer. Med ett systemiskt clearance på omkring 10 l/h kan rivaroxaban klassificeras som en substans med lågt clearance. Efter intravenös administrering av 1 mg är eliminationshalveringstiden ungefär 4,5 timmar. Efter oral administrering begränsas eliminationen av absorptions hastigheten. Rivaroxaban elimineras från plasma med genomsnittliga halveringstider på 5 till 9 timmar hos unga individer, och med terminala halveringstider på 11 till 13 timmar hos äldre.

### Särskilda populationer

#### *Kön*

Det fanns inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik och farmakodynamik mellan manliga och kvinnliga patienter.

#### *Äldre*

Äldre patienter visade högre plasmakoncentrationer än yngre patienter med genomsnittliga AUC-värden omkring 1,5-faldigt högre, huvudsakligen på grund av reducerad total clearance och njurclearance. Ingen dosjustering är nödvändig.

#### *Olika viktkategorier*

Extrema kroppsvikter (<50 kg eller >120 kg) hade endast en liten inverkan på plasmakoncentrationer av rivaroxaban (mindre än 25 %). Ingen dosjustering är nödvändig.

#### *Interetniska skillnader*

Inga kliniskt relevanta interetniska skillnader bland kaukasiska, afroamerikanska, latinamerikanska, japanska eller kinesiska patienter iaktogs beträffande farmakokinetiken och farmakodynamiken för rivaroxaban.

### *Nedsatt leverfunktion*

Cirrotiska patienter med lätt nedsatt leverfunktion (klassificerade som Child Pugh A) uppvisade endast mindre förändringar i farmakokinetiken för rivaroxaban (1,2-faldig ökning av rivaroxaban AUC i genomsnitt), nästan jämförbara med deras matchade friska kontrollgrupp. Hos cirrotiska patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (klassificerad som Child Pugh B) ökade genomsnittligt AUC för rivaroxaban signifikant 2,3-faldigt i jämförelse med friska frivilliga. Obundet AUC ökade 2,6-faldigt. Dessa patienter hade även en minskad renal elimination av rivaroxaban, i likhet med patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Det finns inga data på patienter med svårt nedsatt leverfunktion.

Hämningen av faktor Xa-aktivitet ökade med en faktor på 2,6 hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion i jämförelse med friska frivilliga. Förlängning av PT ökade på samma sätt med en faktor på 2,1. Patienter med måttligt nedsatt leverfunktion var känsligare för rivaroxaban vilket resulterade i ett brantare PK/PD-förhållande mellan koncentration och PT.

Xarelto är kontraindicerat hos patienter med leversjukdom förknippad med koagulopati och en kliniskt relevant blödningsrisk, inkluderande cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 4.3).

### *Nedsatt njurfunktion*

Det fanns en ökning av rivaroxabanexponeringen som motsvaras av minskningen i njurfunktion vid bedömning genom mätningar av kreatininclearance. Hos personer med lätt (kreatininclearance 50–80 ml/min), måttligt (kreatininclearance 30–49 ml/min) och svårt (kreatininclearance 15–29 ml/min) nedsatt njurfunktion var plasmakoncentrationerna för rivaroxaban (AUC) 1,4-, 1,5- respektive 1,6-faldigt förhöjda. Motsvarande öknings av de farmakodynamiska effekterna var mera uttalade. Hos personer med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion var den totala inhibitionen av faktor Xa-aktiviteten förhöjd med en faktor 1,5, 1,9 respektive 2,0 jämfört med friska frivilliga. Förlängningen av PT ökade på liknande sätt med en faktor 1,3, 2,2 respektive 2,4. Det finns inga tillgängliga data från patienter med kreatininclearance <15 ml/min.

På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas rivaroxaban inte vara dialyserbart.

Användning hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte. Xarelto bör användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15–29 ml/min (se avsnitt 4.4).

### Farmakokinetiska data hos patienter

Hos patienter som fick 20 mg rivaroxaban en gång dagligen för behandling av akut DVT var det geometriska medelvärdet av koncentrationen (90% prediktionsintervall) 2-4 timmar respektive ca. 24 timmar efter dosintag (vilket ungefärligen motsvarar maximala och minimala koncentrationer under doseringsintervallet) 215 (22 – 535) respektive 32 (6 – 239) µg/l.

### Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

Det farmakokinetiska/farmakodynamiska (PK/PD) förhållandet mellan plasmakoncentrationen för rivaroxaban och flera farmakodynamiska parametrar (hämning av faktor Xa, PT, aPTT, Heptest) har utvärderats efter administrering av varierande doser (5-30 mg två gånger dagligen). Förhållandet mellan rivaroxabankoncentrationen och faktor Xa-aktiviteten beskrevs bäst av en  $E_{max}$ -modell. För PT beskrevs data generellt bättre av den linjära intercept-modellen. Beroende på de olika PT-reagens som använts varierade lutningen avsevärt. När Neoplastin PT användes var baslinjen för PT ungefär 13 s och lutningen var omkring 3 till 4 s/(100 µg/l). Resultaten från PK/PD-analyserna från fas II och III överensstämde med de data som fastställdes hos friska frivilliga.

### Pediatrik population

Säkerhet och effekt har inte fastställts för barn och ungdomar upp till 18 år.

## **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet (enstaka dosering) fototoxicitet, genotoxicitet, karcinogenicitet och juvenil toxicitet visade inte några särskilda risker för människa. Effekten som observerats vid allmäntoxicitetsstudier (upprepad dosering) förklaras huvudsakligen av den uttalade farmakodynamiska aktiviteten hos rivaroxaban. Hos råtta har man vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer sett en ökning av plasmanivåerna IgG och IgA.

Hos rätta sågs inte några effekter på manlig eller kvinnlig fertilitet. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet relaterad till den farmakologiska verkningsmekanismen hos rivaroxaban (t.ex. blödningsskomplikationer). Embryo-fetal toxicitet (post-implantal förlust, fördröjd/progressiv benbildning, multipla svagt färgade hepatiska fläckar) och en ökad förekomst av vanliga missbildningar och placentala förändringar har observerats vid kliniskt relevanta plasmakoncentrationer. I pre- och postnatale studier på rätta sågs minskad livsduglighet hos avkomman vid doser som var toxiska för mödrarna.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa  
Kroskarmellosnatrium  
Laktosmonohydrat  
Hypromellos  
Natriumlaurilsulfat  
Magnesiumstearat

#### Filmdragering:

Makrogol 3350  
Hypromellos  
Titandioxid (E171)  
Röd järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

3 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Upptäppningsförpackning för de första fyra veckorna av behandling:

PP/Aluminiumfolieblister i en fickförpackning innehållande 49 filmdragerade tabletter:  
42 filmdragerade tabletter Xarelto 15 mg och 7 filmdragerade tabletter Xarelto 20 mg.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland



**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/472/040

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 30 september 2008

Datum för den senaste förnyelsen: 22 maj 2013

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

{MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu> och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Tyskland

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italien

I läkemedlets tryckta bipacksedel skall namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

## B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

## C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

### • Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

## D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

### • Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

## Ytterligare riskminimeringsåtgärder

Innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) ska innan lansering tillhandahålla ett utbildningspaket riktat till alla läkare som förväntas förskriva/använda Xarelto. Utbildningspaketet är avsett att öka medvetenheten om den potentiella risken för blödning under behandling med Xarelto och tillhandahålla vägledning för hur denna risk kan hanteras.

Utbildningspaketet till läkaren bör innehålla:

- Produktresumé
- Förskrivarinformation
- Patientkort

MAH måste komma överens med nationell kompetent myndighet i varje medlemsstat om innehållet och utformningen av förskrivarinformationen, tillsammans med en kommunikationsplan, innan utbildningspaketet distribueras.

Förskrivarinformationen bör innehålla följande nyckelbudskap om säkerhet:

- Uppgifter om vilka patientgrupper som har en högre risk för blödning
- Rekommendationer avseende dosreduktion hos riskgrupper
- Råd avseende byte från eller till behandling med rivaroxaban
- Behovet av att ta 15 mg och 20 mg-tabletterna tillsammans med mat
- Hantering av överdosering
- Användning av koagulationstester och hur dessa tolkas
- Att alla patienter ska ges råd om:
  - Tecken eller symtom på blödning och när man bör söka vård
  - Vikten av följsamhet till behandlingen
  - Behovet av att ta 15 mg och 20 mg-tabletterna tillsammans med mat
  - Nödvändigheten av att alltid bära patientkortet, som finns i varje läkemedelsförpackning, med sig
  - Behovet av att informera vårdpersonal om att de använder rivaroxaban vid behov av kirurgi eller andra ingrepp

Innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) ska också tillhandahålla ett patientkort i varje läkemedelsförpackning. Texten på kortet återges i bilaga III.

### • Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska inom den angivna tidsramen vidta nedanstående åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Ett studieprogram efter godkännandet gällande säkerheten av rivaroxaban vid sekundärprevention av akuta koronarsyndrom utanför kliniska prövningar, särskilt vad gäller incidens, svårighetsgrad, hantering och utfall av blödningar i hela populationen och särskilt hos patienter med ökad risk för blödning.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Interimsanalysrapporter tillhandahålls varje år från fjärde kvartalet 2015 till studieprogrammet avslutats.</li><li>• Kumulativ interimrapport senast fjärde kvartalet 2017</li><li>• Slutlig studierapport inlämnas senast fjärde kvartalet 2020</li></ul>

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## **UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

### **YTTERKARTONG FÖR 2,5 MG**

#### **1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 2,5 mg filmdragerade tabletter  
rivaroxaban

#### **2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg rivaroxaban.

#### **3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### **4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

14 filmdragerade tabletter  
20 filmdragerade tabletter  
28 filmdragerade tabletter  
56 filmdragerade tabletter  
60 filmdragerade tabletter  
98 filmdragerade tabletter  
168 filmdragerade tabletter  
196 filmdragerade tabletter  
10 x 1 filmdragerade tabletter  
100 x 1 filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter

#### **5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

#### **6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### **7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/472/025	14 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/026	28 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/027	56 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/028	60 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/029	98 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/030	168 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/031	196 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/032	10 x 1 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/033	100 x 1 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/035	30 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/041	20 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Xarelto 2,5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.



**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG I MULTIFÖRPACKNING (MED BLUE BOX) FÖR 2,5 MG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 2,5 mg filmdragerade tabletter  
rivaroxaban

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg rivaroxaban.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

Multiförpackning: 100 (10 förpackning om 10 x 1) filmdragerade tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/472/034 100 filmdragerade tabletter (10 x 10 x 1) (multipelförpackning)  
(PP/Aluminiumfolieblister)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Xarelto 2,5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG I MULTIPELFÖRPACKNING (UTAN BLUE BOX) FÖR 2,5 MG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 2,5 mg filmdragerade tabletter  
rivaroxaban

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg rivaroxaban.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

10 x 1 filmdragerade tabletter.  
Del av multipelförpackning, får ej säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/472/034 100 filmdragerade tabletter (10 x 10 x 1) (multipelförpackning)  
(PP/Aluminiumfolieblister)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Xarelto 2,5 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Ej relevant.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

Ej relevant.

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**ENDOSBLISTER (10 X 1 TABLETTER) FÖR 2,5 MG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 2,5 mg tabletter  
rivaroxaban

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN)**

Bayer (logotyp)

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER MED 10 TABLETTER FÖR 2,5 MG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 2,5 mg tabletter  
rivaroxaban

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bayer (logotyp)

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER MED 14 TABLETTER FÖR 2,5 MG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 2,5 mg tabletter  
rivaroxaban

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bayer (logotyp)

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Mån  
Tis  
Ons  
Tors  
Fre  
Lör  
Sön

sol som symbol

måne som symbol



**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN****YTTERKARTONG FÖR 10 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 10 mg filmdragerade tabletter  
rivaroxaban

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg rivaroxaban.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

5 filmdragerade tabletter  
10 filmdragerade tabletter  
30 filmdragerade tabletter  
10 x 1 filmdragerade tabletter  
100 x 1 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT****8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/472/001	5 filmdragerade tabletter	(PVC/PVDC/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/002	10 filmdragerade tabletter	(PVC/PVDC/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/003	30 filmdragerade tabletter	(PVC/PVDC/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/004	100 x 1 filmdragerade tabletter	(PVC/PVDC/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/005	5 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/006	10 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/007	30 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/008	100 x 1 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/009	10 x 1 filmdragerade tabletter	(PVC/PVDC/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/010	10 x 1 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Xarelto 10 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG TILL MULTIPELFÖRPACKNING (MED BLUE BOX) FÖR 10 MG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 10 mg filmdragerade tabletter  
rivaroxaban

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg rivaroxaban.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

Multipelförpackning: 100 (10 förpackningar om 10 x 1) filmdragerade tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/472/022 100 filmdragerade tabletter (10 x 10 x 1) (multipelförpackning)  
(PP/Aluminiumfolieblister)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Xarelto 10 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG I MULTIPLEFÖRPACKNING (UTAN BLUE BOX) FÖR 10 MG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 10 mg filmdragerade tabletter  
rivaroxaban

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg rivaroxaban.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

10 x 1 filmdragerade tabletter.  
Del av multipelförpackning, får ej säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/472/022 100 filmdragerade tabletter (10 x 10 x 1) (multipelförpackning)  
(PP/Aluminiumfolieblister)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Xarelto 10 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Ej relevant.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

Ej relevant.

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER FÖR 10 MG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 10 mg tabletter  
rivaroxaban

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bayer (logotyp)

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG FÖR 15 MG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 15 mg filmdragerade tabletter  
rivaroxaban

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 15 mg rivaroxaban.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

10 filmdragerade tabletter  
14 filmdragerade tabletter  
28 filmdragerade tabletter  
42 filmdragerade tabletter  
98 filmdragerade tabletter  
10 x 1 filmdragerade tabletter  
100 x 1 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/472/011	14 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/012	28 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/013	42 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/014	98 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/015	10 x 1 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/016	100 x 1 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/038	10 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Xarelto 15 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG TILL MULTIPELFÖRPACKNING (MED BLUE BOX) FÖR 15 MG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 15 mg filmdragerade tabletter  
rivaroxaban

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 15 mg rivaroxaban.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

Multipelförpackning: 100 (10 förpackningar om 10 x 1) filmdragerade tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/472/023 100 filmdragerade tabletter (10 x 10 x 1) (multipelförpackning)  
(PP/Aluminiumfolieblister)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Xarelto 15 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG I MULTIPLEFÖRPACKNING (UTAN BLUE BOX) FÖR 15 MG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 15 mg filmdragerade tabletter  
rivaroxaban

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 15 mg rivaroxaban.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

10 x 1 filmdragerade tabletter.  
Del av multipelförpackning, får ej säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/472/023 100 filmdragerade tabletter (10 x 10 x 1) (multipelförpackning)  
(PP/Aluminiumfolieblister)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Xarelto 15 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Ej relevant

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

Ej relevant

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**ENDOSBLISTER (10 X 1 TABLETTER) FÖR 15 MG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 15 mg tabletter  
rivaroxaban

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bayer (logotyp)

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER MED 14 TABLETTER FÖR 15 MG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 15 mg tabletter  
rivaroxaban

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bayer (logotyp)

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Mån  
Tis  
Ons  
Tors  
Fre  
Lör  
Sön

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER MED 10 TABLETTER FÖR 15 MG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 15 mg tabletter  
rivaroxaban

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bayer (logotyp)

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**



**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG OCH MÄRKNING FÖR HDPE-BURKAR FÖR 15 MG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 15 mg filmdragerade tabletter  
rivaroxaban

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 15 mg rivaroxaban.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

100 filmdragerade tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH  
RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/472/036 100 filmdragerade tabletter (HDPE-burk)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel. (endast för märkning på burken, gäller ej ytterkartong)

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Xarelto 15 mg (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC: (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

SN: (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

NN: (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG FÖR 20 MG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 20 mg filmdragerade tabletter  
rivaroxaban

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg rivaroxaban.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

10 filmdragerade tabletter  
14 filmdragerade tabletter  
28 filmdragerade tabletter  
98 filmdragerade tabletter  
10 x 1 filmdragerade tabletter  
100 x 1 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR****10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/472/017	14 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/018	28 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/019	98 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/020	10 x 1 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/021	100 x 1 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/039	10 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Xarelto 20 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG TILL MULTIPELFÖRPACKNING (MED BLUE BOX) FÖR 20 MG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 20 mg filmdragerade tabletter  
rivaroxaban

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg rivaroxaban.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

Multipelförpackning: 100 (10 förpackningar om 10 x 1) filmdragerade tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/472/024 100 filmdragerade tabletter (10 x 10 x 1) (multipelförpackning)  
(PP/Aluminiumfolieblister)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Xarelto 20 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**KARTONG I MULTIPLEFÖRPACKNING (UTAN BLUE BOX) FÖR 20 MG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 20 mg filmdragerade tabletter  
rivaroxaban

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg rivaroxaban.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK**

10 x 1 filmdragerade tabletter.  
Del av multipelförpackning, får ej säljas separat.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/472/024 100 filmdragerade tabletter (10 x 10 x 1) (multipelförpackning)  
(PP/Aluminiumfolieblister)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Xarelto 20 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Ej relevant.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

Ej relevant.



**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**ENDOSBLISTER (10 X 1 TABLETTER) FÖR 20 MG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 20 mg tabletter  
rivaroxaban

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bayer (logotyp)

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER MED 14 TABLETTER FÖR 20 MG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 20 mg tabletter  
rivaroxaban

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bayer (logotyp)

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

Mån  
Tis  
Ons  
Tors  
Fre  
Lör  
Sön

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER MED 10 TABLETTER FÖR 20 MG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 20 mg tabletter  
rivaroxaban

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bayer (logotyp)

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG OCH MÄRKNING FÖR HDPE-BURKAR FÖR 20 MG**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 20 mg filmdragerade tabletter  
rivaroxaban

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg rivaroxaban.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

100 filmdragerade tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH  
RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/472/037 100 filmdragerade tabletter (HDPE-burk)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel. (endast för märkning på burken, gäller ej ytterkartong)

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Xarelto 20 mg (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC: (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

SN: (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

NN: (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

**YTTERKARTONG TILL UPPTAPPNINGSFÖRPACKNING (42 FILMDRAGERADE TABLETTER 15 MG OCH 7 FILMDRAGERADE TABLETTER 20 MG) (MED BLUE BOX)**

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xarelto 15 mg  
Xarelto 20 mg  
filmdragerade tabletter  
rivaroxaban

### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje röd filmdragerad tablett för vecka 1, 2 och 3 innehåller 15 mg rivaroxaban.  
Varje brun-röd filmdragerad tablett för vecka 4 innehåller 20 mg rivaroxaban.

### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Varje förpackning med 49 filmdragerade tabletter innehåller:  
42 filmdragerade tabletter med 15 mg rivaroxaban.  
7 filmdragerade tabletter med 20 mg rivaroxaban.

### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

Upptappningsförpackning

Denna upptappningsförpackning är endast avsedd för de första fyra veckornas behandling.

#### DOSERING

Dag 1 till 21: En 15 mg tablett två gånger dagligen (en 15 mg tablett på morgonen och en på kvällen) tillsammans med mat.

Från dag 22: En 20 mg tablett en gång dagligen (vid samma tid varje dag) tillsammans med mat.

Dag 1 till 21: 15 mg, 1 tablett två gånger dagligen (en 15 mg tablett på morgonen och en på kvällen) tillsammans med mat.

Från dag 22: 20 mg, 1 tablett dagligen (vid samma tid varje dag) tillsammans med mat.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/472/040      42 filmdragerade tabletter med 15 mg rivaroxaban och 7 filmdragerade tabletter med 20 mg rivaroxaban (upptrappningsförpackning)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Xarelto 15 mg  
Xarelto 20 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:



## UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### FICKFÖRPACKNING TILL UPPTAPPNINGSFÖRPACKNING (42 FILMDRAGERADE TABLETTER 15 MG OCH 7 FILMDRAGERADE TABLETTER 20 MG) (UTAN BLUE BOX)

#### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xarelto 15 mg  
Xarelto 20 mg  
filmdragerade tabletter  
rivaroxaban

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje röd filmdragerad tablett för vecka 1, 2 och 3 innehåller 15 mg rivaroxaban.  
Varje brun-röd filmdragerad tablett för vecka 4 innehåller 20 mg rivaroxaban.

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

#### 4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Varje förpackning med 49 filmdragerade tabletter innehåller:  
42 filmdragerade tabletter med 15 mg rivaroxaban.  
7 filmdragerade tabletter med 20 mg rivaroxaban.

#### 5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

Upptappningsförpackning

Denna upptappningsförpackning är endast avsedd för de första fyra veckornas behandling.

Dag 1 till 21: 15 mg, 1 tablett två gånger dagligen (en 15 mg tablett på morgonen och en på kvällen) tillsammans med mat.

Från dag 22: 20 mg, 1 tablett dagligen (vid samma tid varje dag) tillsammans med mat.

#### DOSERING och DOSERINGSSCHEMA

Dag 1 till 21: En 15mg tablett två gånger dagligen (en 15 mg tablett på morgonen och en på kvällen).

Från dag 22: En 20 mg tablett dagligen (vid samma tid varje dag).

Initial behandling	Xarelto 15 mg två gånger dagligen	De första tre veckorna
Kontinuerlig behandling	Xarelto 20 mg en gång dagligen	Vecka fyra och framåt

för att få fortsatt behandling bekräftad. Besök din läkare  
Tas tillsammans med mat.

Xarelto 15 mg  
Behandlingsstart  
15 mg  
Två gånger dagligen  
Startdatum  
VECKA 1, VECKA 2, VECKA 3  
DAG 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

*sol som symbol*  
*måne som symbol*

Doseringsbyte  
Xarelto 20 mg  
20 mg  
En gång dagligen  
Datum för doseringsbyte  
VECKA 4  
DAG 22 DAG 23 DAG 24 DAG 25 DAG 26 DAG 27 DAG 28

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/08/472/040

42 filmdragerade tabletter med 15 mg rivaroxaban och 7 filmdragerade tabletter med 20 mg rivaroxaban (upptrappningsförpackning)

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

Receptbelagt läkemedel.

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Ej relevant.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

Ej relevant.

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER TILL UPPTÄPPNINGSFÖRPACKNING SOM FICKFÖRPACKNING (42  
FILMDRAGERADE TABLETTER 15 MG OCH 7 FILMDRAGERADE TABLETTER 20 MG)**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 15 mg tabletter  
Xarelto 20 mg tabletter  
rivaroxaban

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Bayer (logotyp)

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

## PATIENTKORT

### Patientkort

Bayer (logo)

**Xarelto 2,5 mg**

**Xarelto 15 mg**

**Xarelto 20 mg**

- ◆ **Bär alltid detta kort med dig**
- ◆ **Ta fram kortet varje gång du söker behandling hos läkare eller tandläkare**

### **Jag får antikoagulationsbehandling med Xarelto (rivaroxaban).**

Namn:

Adress:

Födelsedatum:

Vikt:

Annan medicinering/andra medicinska tillstånd:

### **I akuta situationer, vänligen kontakta:**

Läkarens namn:

Läkarens telefonnummer:

Läkarens stämpel:

### **Vänligen kontakta också:**

Namn:

Telefonnummer:

Relation:

### **Information för vårdgivare:**

- ◆ INR-test ska inte användas eftersom det inte är ett tillförlitligt mått på den antikoagulatoriska aktiviteten hos Xarelto.

### **Vad bör jag veta om Xarelto?**

- ◆ Xarelto gör blodet tunnare, vilket förhindrar bildning av farliga blodproppar.
- ◆ Xarelto måste tas exakt så som din läkare ordinerat. För att få ett optimalt skydd mot blodproppar, **ska du aldrig hoppa över en dos.**
- ◆ Du ska inte sluta ta Xarelto utan att först tala med din läkare, eftersom risken för blodproppar kan öka.
- ◆ Tala om för din vårdgivare om du tar några, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, innan du påbörjar behandling med Xarelto.
- ◆ Tala om för din vårdgivare att du tar Xarelto innan kirurgi eller andra ingrepp.

### **När ska jag be om råd från min läkare?**

När man tar blodförtunnande medel som Xarelto är det viktigt att känna till eventuella biverkningar.

Blödningar är den vanligaste biverkningen. Påbörja inte behandling med Xarelto om du vet att du har risk för blödningar, utan att först diskutera detta med din läkare. Tala genast om för din läkare om du har fått några tecken eller symtom på blödning enligt nedan:

- ◆ smärta
- ◆ svullnad eller obehag
- ◆ huvudvärk, yrsel eller svaghet
- ◆ ovanligt många blåmärken, näsblödning, blödningar från tandköttet eller från sår som tar lång tid att sluta blöda
- ◆ menstruation eller vaginal blödning som är kraftigare än normalt
- ◆ blod i urinen som kan vara rosa- eller brunfärgad, röd eller svart avföring
- ◆ upphostningar med blod, eller kräkningar med blod eller kaffesumpsliknande kräkningar.

### **Hur ska jag ta Xarelto?**

- ◆ För att få ett optimalt skydd, ska Xarelto
  - 2,5 mg tas med eller utan mat
  - 15 mg tas med mat
  - 20 mg tas med mat.

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Xarelto 2,5 mg filmdragerade tabletter** rivaroxaban

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Xarelto är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Xarelto
3. Hur du tar Xarelto
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xarelto ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Xarelto är och vad det används för**

Du har fått Xarelto eftersom du har fått diagnosen akut koronarsyndrom (en grupp tillstånd som inkluderar hjärtinfarkt och instabil kärlkramp, en allvarlig typ av bröstsmärta) och det har visat sig att du har haft en ökning i vissa blodprover som har betydelse för hjärtat.

Xarelto minskar risken hos vuxna att drabbas av en ny hjärtinfarkt och minskar risken för att dö av sjukdom i hjärtat eller blodkärlen.

Xarelto innehåller den aktiva substansen rivaroxaban och tillhör en grupp läkemedel som kallas antikoagulantia. Den fungerar genom att blockera en blodkoagulationsfaktor (faktor Xa) och minskar därmed blodets benägenhet att levra sig.

Du ska inte ta enbart Xarelto. Läkaren kommer be dig ta Xarelto tillsammans med antingen:

- acetylsalicylsyra eller
- acetylsalicylsyra och klopidoogrel eller tiklopidin.



## 2. Vad du behöver veta innan du tar Xarelto

### Ta inte Xarelto

- om du är allergisk mot rivaroxaban eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du blöder mycket
- om du har en sjukdom eller tillstånd i något av kroppens organ som ökar risken för allvarlig blödning (t.ex. magsår, skada eller blödning i hjärnan, nyligen genomgången kirurgi i hjärnan eller ögonen)
- om du tar mediciner för att hindra blodet att levra sig (t.ex. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), förutom vid byte av blodproppshämmande behandling eller om du har en ven- eller artärkateter som spolats med heparin för att hålla katetern öppen
- om du har ett akut koronarsyndrom och har haft blödning eller blodpropp i hjärnan (stroke)
- om du har en leversjukdom som leder till ökad blödningsrisk
- om du är gravid eller ammar

**Ta inte Xarelto och tala om för läkaren** om något av detta gäller dig.

### Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Xarelto.

Xarelto ska inte användas i kombination med vissa andra läkemedel som minskar bildning av blodproppar såsom prasugrel eller ticagrelor annat än acetylsalicylsyra och klopido­grel/tiklopidin.

### Var särskilt försiktig med Xarelto

- om du har ökad blödningsrisk som till exempel kan vara fallet om du har:
  - svår njursjukdom eftersom njurfunktionen kan påverka den mängd läkemedel som har effekt i kroppen
  - om du tar andra mediciner för att förhindra blodproppar (t.ex. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), vid byte av blodproppshämmande behandling eller om du har en ven- eller artärkateter som spolats med heparin för att hålla katetern öppen (se avsnitt ”Andra läkemedel och Xarelto”)
  - blödningsrubbingar
  - mycket högt blodtryck som inte kontrolleras med läkemedelsbehandling
  - mag- eller tarmsjukdom som kan leda till blödning, t.ex. inflammation i mage eller tarm, eller inflammation i matstrupe t.ex. på grund av refluxsjukdom (tillstånd då magsyra kommer upp i matstrupen)
  - problem med blodkärlen i ögonbotten (retinopati)
  - en lungsjukdom där luftrören vidgas och fylls av var (bronkiektasi), eller tidigare blödning från lungorna
  - om du är över 75 år
  - om du väger 60 kg eller mindre.

**Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren** innan du tar Xarelto. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med detta läkemedel och om du behöver övervakas noggrannare.

### Om du behöver genomgå en operation

- är det mycket viktigt att ta Xarelto före och efter operationen vid exakt de tidpunkter som läkaren säger.
- Om din operation medför en kateter eller injektion i ryggraden (t.ex. för epidural- eller spinalanestesi eller smärtlindring):
  - är det mycket viktigt att ta Xarelto före och efter injektionen eller borttagandet av katetern exakt vid de tider som läkaren talat om för dig
  - tala omedelbart om för läkaren om du får domningar eller känner svaghet i benen eller får problem med tarmen eller blåsan efter avslutad bedövning eftersom det är nödvändigt med snabb vård.

## Barn och ungdomar

Xarelto **rekommenderas inte till barn eller ungdomar under 18 års ålder**. Det finns inte tillräcklig information om användning hos barn och ungdomar.

## Andra läkemedel och Xarelto

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

### - Om du tar:

- vissa mediciner för svampinfektioner (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) såvida de inte endast appliceras på huden
- vissa antiviralmediciner för HIV/AIDS (t.ex. ritonavir)
- andra mediciner som minskar blodkoagulationen (t.ex. enoxaparin, klopidogrel eller vitamin K-antagonister som warfarin och acenokumarol)
- antiinflammatoriska och smärtlindrande mediciner (t.ex. naproxen eller acetylsalicylsyra)
- dronedaron, en medicin för att behandla onormala hjärtslag.

**Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren** innan du tar Xarelto, eftersom effekten av Xarelto kan öka. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med detta läkemedel och om du behöver övervakas noggrannare.

Om din läkare anser att du löper ökad risk att utveckla mag- eller tarmsår, kan du få förebyggande behandling mot detta.

### - Om du tar:

- vissa mediciner för behandling av epilepsi (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)
- johannesört (*Hypericum perforatum*), ett naturläkemedel som används mot depression
- rifampicin, ett antibiotikum.

**Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren** innan du tar Xarelto, eftersom effekten av Xarelto kan minska. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med Xarelto och om du behöver övervakas noggrannare.

## Graviditet och amning

Ta inte Xarelto om du är gravid eller ammar. Om det finns en möjlighet att du kan bli gravid ska du använda tillförlitligt preventivmedel under tiden du tar Xarelto. Om du blir gravid under tiden du tar detta läkemedel ska du omedelbart tala om det för läkaren som bestämmer hur du ska behandlas.

## Körförmåga och användning av maskiner

Xarelto kan ge upphov till yrsel (vanlig biverkan) och svimning (mindre vanlig biverkan) (se avsnitt 4, Eventuella biverkningar). Du ska inte köra bil eller använda maskiner om du har dessa symtom.

## Xarelto innehåller laktos

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

## 3. Hur du tar Xarelto

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### Hur mycket du ska ta

Rekommenderad dos är en 2,5 mg tablett två gånger dagligen. Ta Xarelto vid ungefär samma tidpunkt varje dag (t.ex. en tablett på morgonen och en på kvällen). Du kan ta detta läkemedel med eller utan mat.

Om du har svårt att svälja tablett hel, prata med läkaren om andra sätt att ta Xarelto. Tablett kan krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis innan du tar den.

Vid behov kan läkaren också ge dig den krossade Xarelto-tabletten via en magsond.

Du ska inte ta enbart Xarelto. Läkaren kommer be dig ta Xarelto tillsammans med antingen:

- acetylsalicylsyra eller

- acetylsalicylsyra plus klopidogrel eller tiklopidin.

Läkaren talar om hur mycket av dessa du ska ta (vanligtvis mellan 75 och 100 mg acetylsalicylsyra dagligen eller en daglig dos om 75 till 100 mg acetylsalicylsyra plus en daglig dos av antingen 75 mg klopidogrel eller en vanlig daglig dos av tiklopidin).

#### **När ska du börja ta Xarelto**

Behandlingen med Xarelto ska påbörjas så snart som möjligt efter att det akuta koronarsyndromet stabiliserats, tidigast 24 timmar efter inläggning på sjukhuset och vid den tidpunkt då parenteral (via injektion) antikoagulationsbehandling normalt skulle avslutas.

Din läkare kommer att avgöra hur länge du ska fortsätta behandlingen.

#### **Om du har tagit för stor mängd av Xarelto**

Kontakta din läkare omedelbart om du har tagit för många Xarelto-tabletter. Risken för blödning ökar om du tar för mycket Xarelto.

#### **Om du har glömt att ta Xarelto**

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om du har glömt en dos, ta nästa dos vid vanlig tid.

#### **Om du slutar att ta Xarelto**

Ta Xarelto regelbundet så länge läkaren ordinerar det.

Sluta inte ta Xarelto utan att först tala med läkaren. Om du slutar ta läkemedlet kan det öka risken för ytterligare en hjärtinfarkt eller stroke eller en ökad risk att dö av en sjukdom som har samband med hjärtat eller blodkärlen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan Xarelto orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Liksom andra liknande läkemedel (antikoagulantia) kan Xarelto orsaka blödning som ibland kan vara livshotande. Kraftig blödning kan leda till ett plötsligt blodtrycksfall (chock). I vissa fall är blödningen kanske inte uppenbar.

#### **Eventuella biverkningar som kan vara tecken på blödning:**

**Tala omedelbart om för din läkare** om du upplever någon av följande biverkningar:

- långvarig eller kraftig blödning
- ovanlig svaghet, trötthet, blekhet, yrsel, huvudvärk, oförklarlig svullnad, andfåddhet, bröstsmärta eller kärlkramp, som kan vara tecken på blödning.

Läkaren kan bestämma att du ska övervakas noggrannare eller ändra din behandling.

#### **Eventuella biverkningar som kan vara tecken på allvarlig hudreaktion:**

**Tala omedelbart om för din läkare** om du upplever hudreaktioner såsom kraftiga hudutslag som sprider sig, blåsor eller såriga slemhinnor, t.ex i munnen eller ögonen (Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys). Frekvensen för denna biverkning är mycket sällsynt (förekommer hos färre än 1 av 10 000 användare).

#### **Fullständig lista över eventuella biverkningar:**

**Vanliga biverkningar** (förekommer hos 1 till 10 av 100 användare)

- blödning i mage eller tarm, blödning i urinvägar eller könsorgan (inklusive blod i urinen och riklig menstruationsblödning), näsblödning, blödning från tandköttet
- blödning i ögat (inklusive blödning från ögonvitorna)

- blödning i vävnad eller hålrum i din kropp (blodutgjutning, blåmärke)
- blodig hosta
- blödning i huden eller under huden
- blödning efter en operation
- sipprande av blod eller vätska från ett kirurgiskt sår
- svullnad i armar eller ben
- smärta i armar eller ben
- feber
- minskning av antalet röda blodkroppar, vilket kan göra huden blek och orsaka svaghet eller andfåddhet
- ont i magen, magbesvär, illamående eller kräkning, förstoppning, diarré
- lågt blodtryck (symtom kan vara att du känner dig yr eller svimmar när du reser dig upp)
- minskad allmän kraft och energi (svaghet, trötthet), huvudvärk, yrsel
- utslag, klåda i huden
- försämrad njurfunktion (kan ses i prover som tas av läkaren)
- blodtester kan visa en ökning av vissa leverenzzymer.

**Mindre vanliga biverkningar** (förekommer hos 1 till 10 av 1000 användare)

- blödning i hjärnan eller inuti huvudet
- blödning i en led vilket kan ge smärta och svullnad
- svimning
- sjukdomskänsla
- muntorrhet
- snabbare puls
- allergiska reaktioner, inklusive allergiska hudreaktioner
- nässelfeber
- försämrad leverfunktion (kan ses i prover som tas av läkaren)
- blodtester kan visa en ökning av bilirubin, vissa pankreas- eller leverenzzymer eller av antalet blodplättar.

**Sällsynta biverkningar** (förekommer hos 1 till 10 av 10 000 användare)

- blödning i en muskel
- lokal svullnad
- guldfärgning av huden och ögonen (gulsot)
- blodutgjutning (hematom) i ljumskan; en komplikation av en åtgärd i hjärtat, där en kateter sätts in för att behandla trånga kransartärer i hjärtat (pseudoaneurysm).

**Biverkningar där frekvensen inte är känd** (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

- ökat tryck i muskler i ben eller armar efter en blödning, vilket kan leda till smärta, svullnad, ändrad sinnesförmåelse, domning eller förlamning (kompartmentsyndrom efter en blödning)
- njursvikt efter en allvarlig blödning.

Följande biverkningar har rapporterats efter att läkemedlet godkänts för försäljning:

- Angioödem och allergiskt ödem (svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller svalg)
- Gallstas (minskat gallflöde), hepatit inkl. hepatocellulär skada (inflammation i lever inkl. leverskada)
- Trombocytopeni (lågt antal blodplättar, vilka är celler som hjälper blodet att levera sig).

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

**5. Hur Xarelto ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg.dat och på varje blister efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är rivaroxaban. Varje tablett innehåller 2,5 mg rivaroxaban.
- Övriga innehållsämnen är:  
Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, laktosmonohydrat, hypromellos, natriumlaurilsulfat, magnesiumstearat.  
Tablettens filmdragering: makrogol 3350, hypromellos, titandioxid (E 171), gul järnoxid (E 172).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Xarelto 2,5 mg filmdragerade tabletter är ljusgula, runda, bikonvexa och märkta med BAYER-korset på en sida och "2,5" och en triangel på den andra sidan. De levereras i blister i kartonger om 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 eller 196 filmdragerade tabletter samt endosblister i kartonger om 10 x 1 och 100 x 1 eller i multipelförpackning med 10 kartor, vardera om 10 x 1 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

### **Tillverkare**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Tyskland

Bayer HealthCare Manufacturing Srl  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-81 401 01

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353-(0)1-2999 313

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-3978 1

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-528 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Sverige**

Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

**Latvija**  
SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**United Kingdom**  
Bayer plc  
Tel: +44-(0)1182063000

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>, och på Läkemedelsverkets webbplats [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

## **Bipacksedel: Information till användaren**

### **Xarelto 10 mg filmdragerade tabletter** rivaroxaban

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Xarelto är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Xarelto
3. Hur du tar Xarelto
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xarelto ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### **1. Vad Xarelto är och vad det används för**

Xarelto innehåller den aktiva substansen rivaroxaban och används hos vuxna för att förhindra blodproppar i venerna efter genomgången höft- eller knäledsoperation. Läkaren har ordinerat detta läkemedel till dig eftersom du löper ökad risk för att få blodproppar efter en operation.

Xarelto tillhör en grupp läkemedel som kallas antikoagulantia. Den fungerar genom att blockera en blodkoagulationsfaktor (faktor Xa) och minskar därmed blodets benägenhet att levra sig.

#### **2. Vad du behöver veta innan du tar Xarelto**

**Ta inte Xarelto**

- om du är allergisk mot rivaroxaban eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du blöder mycket
- om du har en sjukdom eller tillstånd i något av kroppens organ som ökar risken för allvarlig blödning (t.ex. magsår, skada eller blödning i hjärnan, nyligen genomgången kirurgi i hjärnan eller ögonen)
- om du tar mediciner för att hindra blodet att levra sig (t.ex. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), förutom vid byte av blodproppshämmande behandling eller om du har en ven- eller artärkateter som spolats med heparin för att hålla katetern öppen
- om du har en leversjukdom som leder till ökad blödningsrisk
- om du är gravid eller ammar

**Ta inte Xarelto och tala om för läkaren** om något av detta gäller dig.



## Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Xarelto.

### Var särskilt försiktig med Xarelto

- om du har ökad blödningsrisk som till exempel kan vara fallet om du har:
  - måttlig eller svår njursjukdom eftersom njurfunktionen kan påverka den mängd läkemedel som har effekt i kroppen
  - om du tar andra mediciner för att hindra blodet att levra sig (t.ex. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), vid byte av blodproppshämmande behandling eller om du har en ven- eller artärkateter som spolats med heparin för att hålla katetern öppen (se ”Andra läkemedel och Xarelto”)
  - blödningsrubbingar
  - mycket högt blodtryck som inte kontrolleras med läkemedelsbehandling
  - mag- eller tarmsjukdom som kan leda till blödning, t.ex. inflammation i mage eller tarm, eller inflammation i matstrupe t.ex. på grund av refluxsjukdom (tillstånd då magsyra kommer upp i matstrupen)
  - problem med blodkärlen i ögonbotten (retinopati)
  - en lungsjukdom där luftrören vidgas och fylls av var (*bronkiektasi*), eller tidigare blödning från lungorna

**Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren** innan du tar Xarelto. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med detta läkemedel och om du behöver övervakas noggrannare.

Om din operation medför en kateter eller injektion i ryggraden (t.ex. för epidural- eller spinalanestesi eller smärtlindring):

- det är mycket viktigt att ta Xarelto exakt vid de tider som läkaren talat om för dig.
- tala omedelbart om för läkaren om du får domningar eller känner svaghet i benen eller får problem med tarmen eller blåsan efter avslutad bedövning eftersom det är nödvändigt med snabb vård.

### Barn och ungdomar

Xarelto **rekommenderas inte till barn eller ungdomar under 18 års ålder**. Det finns inte tillräcklig information om användning hos barn och ungdomar.

### Andra läkemedel och Xarelto

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

- **Om du tar:**
  - vissa mediciner för svampinfektioner (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) såvida de inte endast appliceras på huden
  - vissa antiviralmediciner för HIV/AIDS (t.ex. ritonavir)
  - andra mediciner som minskar blodkoagulationen (t.ex. enoxaparin, klopidogrel eller vitamin K-antagonister som warfarin och acenokumarol)
  - antiinflammatoriska och smärtlindrande mediciner (t.ex. naproxen eller acetylsalicylsyra)
  - dronedaron, en medicin för att behandla onormala hjärtslag

**Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren** innan du tar Xarelto eftersom effekten av Xarelto kan öka. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med detta läkemedel och om du behöver övervakas noggrannare.

Om din läkare anser att du löper ökad risk att utveckla mag- eller tarmsår, kan du få förebyggande behandling mot detta.

- **Om du tar:**
  - vissa mediciner för behandling av epilepsi (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)
  - johannesört (*Hypericum perforatum*), ett naturläkemedel som används mot depression
  - rifampicin, ett antibiotikum

**Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren** innan du tar Xarelto eftersom effekten av Xarelto kan minska. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med Xarelto och om du behöver övervakas noggrannare.

### **Graviditet och amning**

Ta inte Xarelto om du är gravid eller ammar. Om det finns en möjlighet att du kan bli gravid ska du använda tillförlitligt preventivmedel under tiden du tar Xarelto. Om du blir gravid under tiden du tar detta läkemedel ska du omedelbart tala om det för läkaren som bestämmer hur du ska behandlas.

### **Körförmåga och användning av maskiner:**

Xarelto kan ge yrsel (vanlig biverkan) och svimning (mindre vanlig biverkan) (se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”). Du ska inte köra bil eller använda maskiner om du har dessa symtom.

### **Xarelto innehåller laktos**

Om din läkare har talat om för dig att du inte tål vissa sockerarter ska du kontakta läkaren innan du tar detta läkemedel.

## **3. Hur du tar Xarelto**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### **Hur mycket du ska ta**

Rekommenderad dos är en tablett (10 mg) en gång dagligen.

Svälj helst tablett med vatten.

Xarelto kan tas med eller utan mat.

Om du har svårt att svälja tablett hel, prata med läkaren om andra sätt att ta Xarelto. Tabletten kan krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis innan du tar den.

Vid behov kan läkaren också ge dig den krossade Xarelto-tabletten via en magsond.

### **När du tar Xarelto**

Ta den första tablett 6 – 10 timmar efter operationen.

Ta sedan en tablett varje dag tills läkaren talar om för dig att du ska sluta.

Försök ta tablett vid samma tidpunkt varje dag så blir det lättare att komma ihåg.

Om du har genomgått en större höftoperation tar du vanligtvis tabletterna i 5 veckor.

Om du har genomgått en större knäoperation tar du vanligtvis tabletterna i 2 veckor.

### **Om du har tagit för stor mängd av Xarelto**

Kontakta din läkare omedelbart om du har tagit för många Xarelto-tabletter. Risken för blödning ökar om du tar för mycket Xarelto.

### **Om du har glömt att ta Xarelto**

Om du har glömt en dos, ta den så snart du kommer ihåg det. Ta nästa tablett följande dag och fortsätt sedan att ta en tablett en gång dagligen som vanligt.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

### **Om du slutar att ta Xarelto**

Sluta inte att ta Xarelto utan att först tala med din läkare, eftersom Xarelto förhindrar att ett allvarligt tillstånd utvecklas.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Xarelto orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Liksom andra liknande läkemedel (*antikoagulantia*) kan Xarelto orsaka blödningar som ibland kan vara livshotande. Kraftig blödning kan leda till ett plötsligt blodtrycksfall (*chock*). I vissa fall är blödningen kanske inte uppenbar.

##### **Eventuella biverkningar som kan vara tecken på blödning:**

**Tala omedelbart om för din läkare** om du upplever någon av följande biverkningar:

- långvarig eller kraftig blödning
- ovanlig svaghet, trötthet, blekhet, yrsel, huvudvärk, oförklarlig svullnad, andfåddhet, bröstsmärta eller kärkramp, som kan vara tecken på blödning.

Läkaren kan bestämma att du ska övervakas noggrannare eller ändra din behandling.

##### **Eventuella biverkningar som kan vara tecken på allvarlig hudreaktion:**

**Tala omedelbart om för din läkare** om du upplever hudreaktioner såsom kraftiga hudutslag som sprider sig, blåsor eller såriga slemhinnor, t.ex i munnen eller ögonen (Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys). Frekvensen för denna biverkning är mycket sällsynt (förekommer hos färre än 1 av 10 000 användare).

##### **Fullständig lista över eventuella biverkningar:**

**Vanliga biverkningar** (förekommer hos 1 till 10 av 100 användare):

- blödning i mage eller tarm, blödning i urinvägar eller könsorgan (inklusive blod i urinen och riklig menstruationsblödning), näsblödning, blödning från tandköttet
- blödning i ögat (inklusive blödning från ögonvitorna)
- blödning i vävnad eller hålrum i din kropp (blodutgjutning, blåmärke)
- blodig hosta
- blödning i huden eller under huden
- blödning efter en operation
- sipprande av blod eller vätska från ett kirurgiskt sår
- svullnad i armar eller ben
- smärta i armar eller ben
- feber
- minskning av antalet röda blodkroppar, vilket kan göra huden blek och orsaka svaghet eller andfåddhet
- ont i magen, magbesvär, illamående eller kräkning, förstoppning, diarré
- lågt blodtryck (symtom kan vara att du känner dig yr eller svimmar när du reser dig upp)
- minskad allmän kraft och energi (svaghet, trötthet), huvudvärk, yrsel
- utslag, klåda i huden
- försämrad njurfunktion (kan ses i prover som tas av läkaren)
- blodtester kan visa en ökning av vissa leverenzym

**Mindre vanliga biverkningar** (förekommer hos 1 till 10 av 1000 användare):

- blödning i hjärnan eller inuti huvudet
- blödning i en led vilket kan ge smärta och svullnad
- svimning
- sjukdomskänsla
- muntorrhet
- snabbare puls
- allergiska reaktioner, inklusive allergiska hudreaktioner
- nässelfeber
- försämrad leverfunktion (kan ses i prover som tas av läkaren)
- blodtester kan visa en ökning av bilirubin, vissa pankreas- eller leverenzym eller av antalet blodplättar

**Sällsynta biverkningar** (förekommer hos 1 till 10 av 10 000 användare):

- blödning i en muskel
- lokal svullnad
- gulfärgning av huden och ögonen (gulsot)
- blodutgjutning (hematom) i lumsken som en komplikation efter ett ingrepp i hjärtat, där en kateter sätts in för att behandla trånga kransartärer i hjärtat (pseudoaneurysm)

**Biverkningar där frekvensen inte är känd** (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data):

- ökat tryck i muskler i ben eller armar efter en blödning, vilket kan leda till smärta, svullnad, ändrad sinnesförmåelse, domning eller förlamning (kompartmentsyndrom efter en blödning)
- njursvikt efter en allvarlig blödning

Följande biverkningar har rapporterats efter att läkemedlet godkänts för försäljning:

- Angioödem och allergiskt ödem (svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller svalg).
- Gallstas (minskat gallflöde), hepatit inkl. hepatocellulär skada (inflammatorisk lever inkl. leverskada)
- Trombocytopeni (lågt antal blodplättar, vilka är celler som hjälper blodet att leverera sig).

### Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via **det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V**. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## 5. Hur Xarelto ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg.dat och på varje blister efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rivaroxaban. Varje tablett innehåller 10 mg rivaroxaban.
- Övriga innehållsämnen är:  
Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, laktosmonohydrat, hypromellos, natriumlaurilsulfat, magnesiumstearat.  
Tablettens filmdragering: makrogol 3350, hypromellos, titandioxid (E 171), röd järnoxid (E 172).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Xarelto 10 mg filmdragerade tablettarna är ljus röda, runda, bikonvexa och märkta med BAYER-korset på en sida och "10" och en triangel på den andra sidan. De levereras i blister i kartonger om 5, 10 och 30 filmdragerade tablettor samt endosblister i kartonger om 10 x 1 respektive 100 x 1 eller i multipelförpackning med 10 kartonger som var och en innehåller 10 x 1 filmdragerade tablettor. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

**Innehavare av godkännande för försäljning**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

**Tillverkare**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Tyskland

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-81 401 01

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353-(0)1-2999 313

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-3978 1

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-528 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Κύπρος**

NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Latvija**

SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**Sverige**

Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

**United Kingdom**

Bayer plc  
Tel: +44-(0)1182063000

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>, och på Läkemedelsverkets webbplats [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

## Bipacksedel: Information till användaren

### Xarelto 15 mg filmdragerade tabletter

### Xarelto 20 mg filmdragerade tabletter

rivaroxaban

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symptom som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Xarelto är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Xarelto
3. Hur du tar Xarelto
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xarelto ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### 1. Vad Xarelto är och vad det används för

Xarelto innehåller den aktiva substansen rivaroxaban och används till vuxna för att:

- förhindra blodproppar i hjärnan (stroke) och andra blodkärl i kroppen om du har en form av oregelbunden hjärtrytm som kallas icke-valvulärt förmaksflimmer.
- behandla blodproppar i venerna i benen (djup ventrombos) och i blodkärlen i lungorna (lungemboli), och förhindra att blodproppar återkommer i blodkärlen i benen och/eller lungorna.

Xarelto tillhör en grupp läkemedel som kallas *antikoagulantia*. Den fungerar genom att blockera en blodkoagulationsfaktor (faktor Xa) och minskar därmed blodets benägenhet att levra sig.

#### 2. Vad du behöver veta innan du tar Xarelto

**Ta inte Xarelto**

- om du är allergisk mot rivaroxaban eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du blöder mycket
- om du har en sjukdom eller tillstånd i något av kroppens organ som ökar risken för allvarlig blödning (t.ex. magsår, skada eller blödning i hjärnan, nyligen genomgången kirurgi i hjärnan eller ögonen)
- om du tar mediciner för att hindra blodet att levra sig (t.ex. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), förutom vid byte av blodproppshämmande behandling eller om du har en ven- eller artärkateter som spolats med heparin för att hålla katetern öppen
- om du har en leversjukdom som leder till ökad blödningsrisk
- om du är gravid eller ammar

**Ta inte Xarelto och tala om för läkaren** om något av detta gäller dig.



## Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Xarelto.

### Var särskilt försiktig med Xarelto

- om du har ökad blödningsrisk som till exempel kan vara fallet om du har:
  - svår njursjukdom eftersom njurfunktionen kan påverka den mängd läkemedel som har effekt i kroppen
  - om du tar andra mediciner för att förhindra blodproppar (t.ex. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin) vid byte av blodproppshämmande behandling eller om du har en ven- eller artärkateter som spolats med heparin för att hålla katetern öppen (se avsnitt "Andra läkemedel och Xarelto")
  - blödningsrubbingar
  - mycket högt blodtryck som inte kontrolleras med läkemedelsbehandling
  - mag- eller tarmsjukdom som kan leda till blödning, t.ex. inflammation i mage eller tarm, eller inflammation i matstrupe t.ex. på grund av refluxsjukdom (tillstånd då magsyra kommer upp i matstrupen)
  - problem med blodkärlen i ögonbotten (*retinopati*)
  - en lungsjukdom där luftrören vidgas och fylls av var (*bronkiektasi*), eller tidigare blödning från lungorna
- om du har en hjärtklaffsprotos
- om din läkare konstaterar att ditt blodtryck är instabilt eller om annan behandling eller kirurgiskt ingrepp för att ta bort blodproppen från dina lungor planeras

**Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren** innan du tar Xarelto. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med detta läkemedel och om du behöver övervakas noggrannare.

### Om du behöver genomgå en operation

- är det mycket viktigt att ta Xarelto före och efter operationen vid exakt de tidpunkter som läkaren säger.
- Om din operation medför en kateter eller injektion i ryggraden (t.ex. för epidural- eller spinalanestesi eller smärtlindring):
  - är det mycket viktigt att ta Xarelto före och efter injektionen eller borttagandet av katetern exakt vid de tider som läkaren talat om för dig.
  - tala omedelbart om för läkaren om du får domningar eller känner svaghet i benen eller får problem med tarmen eller blåsan efter avslutad bedövning eftersom det är nödvändigt med snabb vård.

## Barn och ungdomar

Xarelto **rekommenderas inte till barn eller ungdomar under 18 års ålder**. Det finns inte tillräcklig information om användning hos barn och ungdomar.

### Andra läkemedel och Xarelto

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

- **Om du tar:**
  - vissa mediciner för svampinfektioner (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) såvida de inte endast appliceras på huden
  - vissa antiviralmediciner för HIV/AIDS (t.ex. ritonavir)
  - andra mediciner som minskar blodkoagulationen (t.ex. enoxaparin, klopidogrel eller vitamin K-antagonister som warfarin och acenokumarol)
  - antiinflammatoriska och smärtlindrande mediciner (t.ex. naproxen eller acetylsalicylsyra)
  - dronedaron, en medicin för att behandla onormala hjärtslag

**Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren** innan du tar Xarelto eftersom effekten av Xarelto kan öka. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med detta läkemedel och om du behöver övervakas noggrannare.

Om din läkare anser att du löper ökad risk att utveckla mag- eller tarmsår, kan du få förebyggande behandling mot detta.

- **Om du tar:**

- vissa mediciner för behandling av epilepsi (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)
- johannesört (*Hypericum perforatum*), ett naturläkemedel som används mot depression
- rifampicin, ett antibiotikum

**Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren** innan du tar Xarelto eftersom effekten av Xarelto kan minska. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med Xarelto och om du behöver övervakas noggrannare.

### **Graviditet och amning**

Ta inte Xarelto om du är gravid eller ammar. Om det finns en möjlighet att du kan bli gravid ska du använda tillförlitligt preventivmedel under tiden du tar Xarelto. Om du blir gravid under tiden du tar detta läkemedel ska du omedelbart tala om det för läkaren som bestämmer hur du ska behandlas.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Xarelto kan ge yrsel (vanlig biverkan) och svimning (mindre vanlig biverkan) (se avsnitt 4, Eventuella biverkningar). Du ska inte köra bil eller använda maskiner om du har dessa symtom.

### **Xarelto innehåller laktos**

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

## **3. Hur du tar Xarelto**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### **Hur mycket du ska ta**

- För att förhindra blodproppar i hjärnan (stroke) och andra blodkärl i kroppen:  
Rekommenderad dos är en 20 mg tablett en gång dagligen.  
Om du har problem med njurarna, kan din dos behöva minskas till en 15 mg tablett en gång dagligen.

Om du behöver ett ingrepp för att behandla blodpropp i hjärtats kärl (perkutan koronarintervention-PCI med insättning av en stent), kan dosen, baserat på begränsad tillgänglig erfarenhet, minskas till en tablett Xarelto 15 mg dagligen (eller till en tablett Xarelto 10 mg dagligen om du har nedsatt njurfunktion) i tillägg av blodplättshämmande läkemedel så som klopidogrel.

- För att behandla blodproppar i venerna i benen och blodproppar i blodkärlen i lungorna, och förhindra att blodproppar återkommer:  
Rekommenderad dos är en 15 mg tablett två gånger dagligen under de första 3 veckorna. För behandling efter 3 veckor är rekommenderad dos en 20 mg tablett en gång dagligen.  
Om du har problem med njurarna, kan din läkare besluta att minska dosen för behandling efter 3 veckor till en 15 mg tablett en gång dagligen om risken för blödning är större än risken för att få en ny blodpropp.

Svälj helst tablett/tabletterna med vatten.

Ta Xarelto tillsammans med måltid.

Om du har svårt att svälja tablett hel, prata med läkaren om andra sätt att ta Xarelto. Tablett kan krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis innan du tar den. Du ska äta mat omedelbart efter att du tagit blandningen.

Vid behov kan läkaren också ge dig den krossade Xarelto-tabletten via en magsond.

### **När du tar Xarelto**

Ta tablett/tabletterna varje dag tills läkaren talar om för dig att du ska sluta.

Försök ta tablett/tabletterna vid samma tidpunkt varje dag så blir det lättare att komma ihåg.

Läkaren kommer att bestämma hur länge du ska fortsätta behandlingen.

För att förebygga blodproppar i hjärnan (stroke) och i andra blodkärl i din kropp:

Om din hjärtrytm behöver återställas till det normala genom en procedur som kallas konvertering ska Xarelto tas vid de tider som läkaren talat om för dig.

### **Om du har tagit för stor mängd av Xarelto**

Kontakta din läkare omedelbart om du har tagit för många Xarelto-tabletter. Risken för blödning ökar om du tar för mycket Xarelto.

### **Om du har glömt att ta Xarelto**

- Om du tar en 20 mg tablett eller en 15 mg tablett en gång dagligen och har glömt en dos, ta den så snart du kommer ihåg det. Ta inte mer än en tablett under en dag för att kompensera för glömd tablett. Ta nästa tablett följande dag och fortsätt sedan att ta en tablett en gång dagligen som vanligt.
- Om du tar en 15 mg tablett två gånger dagligen och har glömt en dos, ta den så snart du kommer ihåg det. Ta inte mer än två 15 mg tabletter under en dag. Om du glömmet att ta en dos kan du ta två 15 mg tabletter samtidigt för att få sammanlagt två tabletter (30 mg) på en dag. Fortsätt nästa dag med att ta en 15 mg tablett två gånger dagligen som vanligt.

### **Om du slutar att ta Xarelto**

Sluta inte att ta Xarelto utan att först tala med din läkare, eftersom Xarelto behandlar och förhindrar allvarliga tillstånd.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan Xarelto orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Liksom andra liknande läkemedel (antikoagulantia) kan Xarelto orsaka blödning som ibland kan vara livshotande. Kraftig blödning kan leda till ett plötsligt blodtrycksfall (chock). I vissa fall är blödningen kanske inte uppenbar.

### **Eventuella biverkningar som kan vara tecken på blödning:**

**Tala omedelbart om för din läkare** om du upplever någon av följande biverkningar:

- långvarig eller kraftig blödning
- ovanlig svaghet, trötthet, blekhet, yrsel, huvudvärk, oförklarlig svullnad, andfåddhet, bröstsmärta eller kärlkramp, som kan vara tecken på blödning

Läkaren kan bestämma att du ska övervakas noggrannare eller ändra din behandling.

### **Eventuella biverkningar som kan vara tecken på allvarlig hudreaktion:**

**Tala omedelbart om för din läkare** om du upplever hudreaktioner såsom kraftiga hudutslag som sprider sig, blåsor eller såriga slemhinnor, t.ex i munnen eller ögonen (Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys). Frekvensen för denna biverkning är mycket sällsynt (förekommer hos färre än 1 av 10 000 användare).

### **Fullständig lista över eventuella biverkningar:**

**Vanliga biverkningar** (förekommer hos 1 till 10 av 100 användare)

- blödning i mage eller tarm, blödning i urinvägar eller könsorgan (inklusive blod i urinen och riklig menstruationsblödning), näsblödning, blödning från tandköttet
- blödning i ögat (inklusive blödning från ögonvitorna)

- blödning i vävnad eller hålrum i din kropp (blodutgjutning, blåmärke)
- blodig hosta
- blödning i huden eller under huden
- blödning efter en operation
- sipprande av blod eller vätska från ett kirurgiskt sår
- svullnad i armar eller ben
- smärta i armar eller ben
- feber
- minskning av antalet röda blodkroppar, vilket kan göra huden blek och orsaka svaghet eller andfåddhet
- ont i magen, magbesvär, illamående eller kräkning, förstoppning, diarré
- lågt blodtryck (symtom kan vara att du känner dig yr eller svimmar när du reser dig upp)
- minskad allmän kraft och energi (svaghet, trötthet), huvudvärk, yrsel
- utslag, klåda i huden
- försämrad njurfunktion (kan ses i prover som tas av läkaren)
- blodtester kan visa en ökning av vissa leverenzym

#### **Mindre vanliga biverkningar** (förekommer hos 1 till 10 av 1000 användare)

- blödning i hjärnan eller inuti huvudet
- blödning i en led vilket kan ge smärta och svullnad
- svimning
- sjukdomskänsla
- muntorrhet
- snabbare puls
- allergiska reaktioner, inklusive allergiska hudreaktioner
- nässelfeber
- försämrad leverfunktion (kan ses i prover som tas av läkaren)
- blodtester kan visa en ökning av bilirubin, vissa pankreas- eller leverenzym eller av antalet blodplättar

#### **Sällsynta biverkningar** (förekommer hos 1 till 10 av 10 000 användare)

- blödning i en muskel
- lokal svullnad
- guldfärgning av huden och ögonen (gulsot)
- blodutgjutning (hematom) i ljumskan; en komplikation av en åtgärd i hjärtat, där en kateter sätts in för att behandla trånga kransartärer i hjärtat (pseudoaneurysm)

#### **Biverkningar där frekvensen inte är känd** (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

- ökat tryck i muskler i ben eller armar efter en blödning, vilket kan leda till smärta, svullnad, ändrad sinnesförmåelse, domning eller förlamning (kompartmentsyndrom efter en blödning)
- njursvikt efter en allvarlig blödning

Följande biverkningar har rapporterats efter att läkemedlet godkänts för försäljning:

- Angioödem och allergiskt ödem (svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller svalg).
- Gallstas (minskat gallflöde), hepatit inkl. hepatocellulär skada (inflammation i lever inkl. leverskada).
- Trombocytopeni (lågt antal blodplättar, vilka är celler som hjälper blodet att levera sig).

#### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Xarelto ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg.dat och på varje blister efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är rivaroxaban. Varje tablett innehåller 15 mg eller 20 mg rivaroxaban.
- Övriga innehållsämnen är:  
Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, laktosmonohydrat, hypromellos, natriumlaurilsulfat, magnesiumstearat.  
Tablettens filmdragering: makrogol 3350, hypromellos, titandioxid (E 171), röd järnoxid (E 172).

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Xarelto 15 mg filmdragerade tabletter är röda, runda, bikonvexa och märkta med BAYER-korset på en sida och "15" och en triangel på den andra sidan. De levereras i blister i kartonger om 10, 14, 28, 42 och 98 filmdragerade tabletter samt endosblister i kartonger om 10 x 1 och 100 x 1 eller i multipelförpackning med 10 kartonger som var och en innehåller 10 x 1 filmdragerade tabletter eller i burkar med 100 filmdragerade tabletter.

Xarelto 20 mg filmdragerade tabletter är brunröda, runda, bikonvexa och märkta med BAYER-korset på en sida och "20" och en triangel på den andra sidan. De levereras i blister i kartonger om 10, 14, 28, och 98 filmdragerade tabletter samt endosblister i kartonger om 10 x 1 och 100 x 1 eller i multipelförpackning med 10 kartonger som var och en innehåller 10 x 1 filmdragerade tabletter eller i burkar med 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

### **Tillverkare**

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Tyskland

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-81 401 01

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353-(0)1-2999 313

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-3978 1

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-528 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Κύπρος**  
NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Latvija**  
SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**Sverige**  
Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

**United Kingdom**  
Bayer plc  
Tel: +44-(0)1182063000

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>, och på Läkemedelsverkets webbplats [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).

## Bipacksedel: Information till användaren

**Xarelto 15 mg filmdragerade tabletter**

**Xarelto 20 mg filmdragerade tabletter**

### Upptagningsförpackning

rivaroxaban

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Xarelto är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Xarelto
3. Hur du tar Xarelto
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xarelto ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

#### 1. Vad Xarelto är och vad det används för

Xarelto innehåller den aktiva substansen rivaroxaban och används till vuxna för att:

- behandla blodproppar i venerna i benen (djup ventrombos) och i blodkärlen i lungorna (lungemboli), och förhindra att blodproppar återkommer i blodkärlen i benen och/eller lungorna.

Xarelto tillhör en grupp läkemedel som kallas *antikoagulantia*. Den fungerar genom att blockera en blodkoagulationsfaktor (faktor Xa) och minskar därmed blodets benägenhet att levra sig.

#### 2. Vad du behöver veta innan du tar Xarelto

**Ta inte Xarelto**

- om du är allergisk mot rivaroxaban eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du blöder mycket
- om du har en sjukdom eller tillstånd i något av kroppens organ som ökar risken för allvarlig blödning (t.ex. magsår, skada eller blödning i hjärnan, nyligen genomgången kirurgi i hjärnan eller ögonen)
- om du tar mediciner för att hindra blodet att levra sig (t.ex. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), förutom vid byte av blodproppshämmande behandling eller om du har en ven- eller artärkateter som spolats med heparin för att hålla katetern öppen
- om du har en leversjukdom som leder till ökad blödningsrisk
- om du är gravid eller ammar

**Ta inte Xarelto och tala om för läkaren** om något av detta gäller dig.



## Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Xarelto.

### Var särskilt försiktig med Xarelto

- om du har ökad blödningsrisk som till exempel kan vara fallet om du har:
  - svår njursjukdom eftersom njurfunktionen kan påverka den mängd läkemedel som har effekt i kroppen
  - om du tar andra mediciner för att förhindra blodproppar (t.ex. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin) vid byte av blodproppshämmande behandling eller om du har en ven- eller artärkateter som spolats med heparin för att hålla katetern öppen (se avsnitt "Andra läkemedel och Xarelto")
  - blödningsrubbingar
  - mycket högt blodtryck som inte kontrolleras med läkemedelsbehandling
  - mag- eller tarmsjukdom som kan leda till blödning, t.ex. inflammation i mage eller tarm, eller inflammation i matstrupe t.ex. på grund av refluxsjukdom (tillstånd då magsyra kommer upp i matstrupen)
  - problem med blodkärlen i ögonbotten (*retinopati*)
  - en lungsjukdom där luftrören vidgas och fylls av var (*bronkiektasi*), eller tidigare blödning från lungorna
- om du har en hjärtklaffsprotes
- om din läkare konstaterar att ditt blodtryck är instabilt eller om annan behandling eller kirurgiskt ingrepp för att ta bort blodproppen från dina lungor planeras

**Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren** innan du tar Xarelto. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med detta läkemedel och om du behöver övervakas noggrannare.

### Om du behöver genomgå en operation

- är det mycket viktigt att ta Xarelto före och efter operationen vid exakt de tidpunkter som läkaren säger.
- Om din operation medför en kateter eller injektion i ryggraden (t.ex. för epidural- eller spinalanestesi eller smärtlindring):
  - är det mycket viktigt att ta Xarelto före och efter injektionen eller borttagandet av katetern exakt vid de tider som läkaren talat om för dig.
  - tala omedelbart om för läkaren om du får domningar eller känner svaghet i benen eller får problem med tarmen eller blåsan efter avslutad bedövning eftersom det är nödvändigt med snabb vård.

## Barn och ungdomar

Xarelto **rekommenderas inte till barn eller ungdomar under 18 års ålder**. Det finns inte tillräcklig information om användning hos barn och ungdomar.

### Andra läkemedel och Xarelto

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

- **Om du tar:**
  - vissa mediciner för svampinfektioner (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) såvida de inte endast appliceras på huden
  - vissa antiviralmediciner för HIV/AIDS (t.ex. ritonavir)
  - andra mediciner som minskar blodkoagulationen (t.ex. enoxaparin, klopidogrel eller vitamin K-antagonister som warfarin och acenokumarol)
  - antiinflammatoriska och smärtlindrande mediciner (t.ex. naproxen eller acetylsalicylsyra)
  - dronedaron, en medicin för att behandla onormala hjärtslag

**Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren** innan du tar Xarelto eftersom effekten av Xarelto kan öka. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med detta läkemedel och om du behöver övervakas noggrannare.

Om din läkare anser att du löper ökad risk att utveckla mag- eller tarmsår, kan du få förebyggande behandling mot detta.

- **Om du tar:**

- vissa mediciner för behandling av epilepsi (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)
- johannesört (*Hypericum perforatum*), ett naturläkemedel som används mot depression
- rifampicin, ett antibiotikum

**Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren** innan du tar Xarelto eftersom effekten av Xarelto kan minska. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med Xarelto och om du behöver övervakas noggrannare.

### **Graviditet och amning**

Ta inte Xarelto om du är gravid eller ammar. Om det finns en möjlighet att du kan bli gravid ska du använda tillförlitligt preventivmedel under tiden du tar Xarelto. Om du blir gravid under tiden du tar detta läkemedel ska du omedelbart tala om det för läkaren som bestämmer hur du ska behandlas.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Xarelto kan ge yrsel (vanlig biverkan) och svimning (mindre vanlig biverkan) (se avsnitt 4, Eventuella biverkningar). Du ska inte köra bil eller använda maskiner om du har dessa symtom.

### **Xarelto innehåller laktos**

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

## **3. Hur du tar Xarelto**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

### **Hur mycket du ska ta**

Rekommenderad dos är en 15 mg tablett två gånger dagligen under de första 3 veckorna. För behandling efter 3 veckor är rekommenderad dos en 20 mg tablett en gång dagligen.

Denna Xarelto 15 mg och 20 mg upptrappingsförpackning är endast för de första 4 veckornas behandling. När denna förpackning tagit slut, kommer behandlingen att fortsätta med Xarelto 20 mg en gång dagligen, så som läkaren har talat om för dig.

Om du har problem med njurarna, kan din läkare besluta att minska dosen för behandling efter 3 veckor till en 15 mg tablett en gång dagligen om risken för blödning är större än risken för att få en ny blodpropp.

Svälj helst tablett/tabletterna med vatten.

Ta Xarelto tillsammans med måltid.

Om du har svårt att svälja tablett hel, prata med läkaren om andra sätt att ta Xarelto. Tabletten kan krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis innan du tar den. Du ska äta mat omedelbart efter att du tagit blandningen.

Vid behov kan läkaren också ge dig den krossade Xarelto-tabletten via en magsond.

### **När du tar Xarelto**

Ta tablett/tabletterna varje dag tills läkaren talar om för dig att du ska sluta.

Försök ta tablett/tabletterna vid samma tidpunkt varje dag så blir det lättare att komma ihåg.

Läkaren kommer att bestämma hur länge du ska fortsätta behandlingen.

### **Om du har tagit för stor mängd av Xarelto**

Kontakta din läkare omedelbart om du har tagit för många Xarelto-tabletter. Risken för blödning ökar om du tar för mycket Xarelto.

### **Om du har glömt att ta Xarelto**

- Om du tar en 15 mg tablett två gånger dagligen och har glömt en dos, ta den så snart du kommer ihåg det. Ta inte mer än två 15 mg tabletter under en dag. Om du glömmet att ta en dos kan du ta två 15 mg tabletter samtidigt för att få sammanlagt två tabletter (30 mg) på en dag. Fortsätt nästa dag med att ta en 15 mg tablett två gånger dagligen som vanligt.
- Om du tar en 20 mg tablett en gång dagligen och har glömt en dos, ta den så snart du kommer ihåg det. Ta inte mer än en tablett under en dag för att kompensera för glömd tablett. Ta nästa tablett följande dag och fortsätt sedan att ta en tablett en gång dagligen som vanligt.

### **Om du slutar att ta Xarelto**

Sluta inte att ta Xarelto utan att först tala med din läkare, eftersom Xarelto behandlar och förhindrar allvarliga tillstånd.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan Xarelto orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Liksom andra liknande läkemedel (antikoagulantia) kan Xarelto orsaka blödning som ibland kan vara livshotande. Kraftig blödning kan leda till ett plötsligt blodtrycksfall (chock). I vissa fall är blödningen kanske inte uppenbar.

### **Eventuella biverkningar som kan vara tecken på blödning:**

**Tala omedelbart om för din läkare** om du upplever någon av följande biverkningar:

- långvarig eller kraftig blödning
- ovanlig svaghet, trötthet, blekhet, yrsel, huvudvärk, oförklarlig svullnad, andfåddhet, bröstsmärta eller kärlkramp, som kan vara tecken på blödning

Läkaren kan bestämma att du ska övervakas noggrannare eller ändra din behandling.

### **Eventuella biverkningar som kan vara tecken på allvarlig hudreaktion:**

**Tala omedelbart om för din läkare** om du upplever hudreaktioner såsom kraftiga hudutslag som sprider sig, blåsor eller såriga slemhinnor, t.ex i munnen eller ögonen (Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys). Frekvensen för denna biverkning är mycket sällsynt (förekommer hos färre än 1 av 10 000 användare).

### **Fullständig lista över eventuella biverkningar:**

**Vanliga biverkningar** (förekommer hos 1 till 10 av 100 användare)

- blödning i mage eller tarm, blödning i urinvägar eller könsorgan (inklusive blod i urinen och riklig menstruationsblödning), näsblödning, blödning från tandköttet
- blödning i ögat (inklusive blödning från ögonvitorna)
- blödning i vävnad eller hålrum i din kropp (blodutgjutning, blåmärke)
- blodig hosta
- blödning i huden eller under huden
- blödning efter en operation
- sipprande av blod eller vätska från ett kirurgiskt sår
- svullnad i armar eller ben
- smärta i armar eller ben
- feber
- minskning av antalet röda blodkroppar, vilket kan göra huden blek och orsaka svaghet eller andfåddhet
- ont i magen, magbesvär, illamående eller kräkning, förstoppning, diarré
- lågt blodtryck (symtom kan vara att du känner dig yr eller svimmar när du reser dig upp)
- minskad allmän kraft och energi (svaghet, trötthet), huvudvärk, yrsel

- utslag, klåda i huden
- försämrad njurfunktion (kan ses i prover som tas av läkaren)
- blodtester kan visa en ökning av vissa leverenzym

**Mindre vanliga biverkningar** (förekommer hos 1 till 10 av 1000 användare)

- blödning i hjärnan eller inuti huvudet
- blödning i en led vilket kan ge smärta och svullnad
- svimning
- sjukdomskänsla
- muntorrhet
- snabbare puls
- allergiska reaktioner, inklusive allergiska hudreaktioner
- nässelfeber
- försämrad leverfunktion (kan ses i prover som tas av läkaren)
- blodtester kan visa en ökning av bilirubin, vissa pankreas- eller leverenzym eller av antalet blodplättar

**Sällsynta biverkningar** (förekommer hos 1 till 10 av 10 000 användare)

- blödning i en muskel
- lokal svullnad
- gulfärgning av huden och ögonen (gulsot)
- blodutgjutning (hematom) i ljumskan; en komplikation av en åtgärd i hjärtat, där en kateter sätts in för att behandla trånga kransartärer i hjärtat (pseudoaneurysm)

**Biverkningar där frekvensen inte är känd** (frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data)

- ökat tryck i muskler i ben eller armar efter en blödning, vilket kan leda till smärta, svullnad, ändrad sinnesförmåelse, domning eller förlamning (kompartmentsyndrom efter en blödning)
- njursvikt efter en allvarlig blödning

Följande biverkningar har rapporterats efter att läkemedlet godkänts för försäljning:

- Angioödem och allergiskt ödem (svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller svalg).
- Gallstas (minskat gallflöde), hepatit inkl. hepatocellulär skada (inflammation i lever inkl. leverskada)
- Trombocytopeni (lågt antal blodplättar, vilka är celler som hjälper blodet att levera sig).

**Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

**5. Hur Xarelto ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg.dat och på varje blister efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rivaroxaban. Varje tablett innehåller 15 mg alternativt 20 mg rivaroxaban.
- Övriga innehållsämnen är:  
Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, laktosmonohydrat, hypromellos, natriumlaurilsulfat, magnesiumstearat.  
Tablettens filmdragering: makrogol 3350, hypromellos, titandioxid (E 171), röd järnoxid (E 172).

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Xarelto 15 mg filmdragerade tabletter är röda, runda, bikonvexa och märkta med BAYER-korset på en sida och "15" och en triangel på den andra sidan.

Xarelto 20 mg filmdragerade tabletter är brunröda, runda, bikonvexa och märkta med BAYER-korset på en sida och "20" och en triangel på den andra sidan.

Upptagningsförpackning för de första fyra veckorna: varje förpackning med 49 filmdragerade tabletter för de första fyra veckornas behandling innehåller:

42 filmdragerade tabletter med 15 mg rivaroxaban och 7 filmdragerade tabletter med 20 mg rivaroxaban i en fickförpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### Innehavare av godkännande för försäljning

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Tyskland

### Tillverkare

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Tyskland

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.  
Via delle Groane, 126  
20024 Garbagnate Milanese  
Italien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**België / Belgique / Belgien**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**България**

Байер България ЕООД  
Тел: +359-(0)2-81 401 01

**Česká republika**

Bayer s.r.o.  
Tel: +420-266 101 111

**Danmark**

Bayer A/S  
Tlf: +45-45 235 000

**Deutschland**

Bayer Vital GmbH  
Tel: +49-(0)214-30 513 48

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372-655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς ABEE  
Τηλ: +30-210-618 75 00

**España**

Bayer Hispania S.L.  
Tel: +34-93-495 65 00

**France**

Bayer HealthCare  
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

**Hrvatska**

Bayer d.o.o.  
Tel: + 385-(0)1-6599 900

**Ireland**

Bayer Limited  
Tel: +353-(0)1-2999 313

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354-540 80 00

**Italia**

Bayer S.p.A.  
Tel: +39-02-3978 1

**Lietuva**

UAB Bayer  
Tel: +370-5-233 68 68

**Luxembourg / Luxemburg**

Bayer SA-NV  
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

**Magyarország**

Bayer Hungária KFT  
Tel: +36-1-487 4100

**Malta**

Alfred Gera and Sons Ltd.  
Tel: +356-21 44 62 05

**Nederland**

Bayer B.V.  
Tel: +31-(0)297-28 06 66

**Norge**

Bayer AS  
Tlf: +47-23 13 05 00

**Österreich**

Bayer Austria Ges. m. b. H.  
Tel: +43-(0)1-711 460

**Polska**

Bayer Sp. z o.o.  
Tel: +48-22-572 35 00

**Portugal**

Bayer Portugal, Lda.  
Tel: +351-21-416 42 00

**România**

SC Bayer SRL  
Tel: +40-(0)21-528 59 00

**Slovenija**

Bayer d. o. o.  
Tel: +386-(0)1-58 14 400

**Slovenská republika**

Bayer, spol. s r.o.  
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

**Suomi/Finland**

Bayer Oy  
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

**Κύπρος**  
NOVAGEM Limited  
Τηλ: +357-22-48 38 58

**Latvija**  
SIA Bayer  
Tel: +371-67 84 55 63

**Sverige**  
Bayer AB  
Tel: +46-(0)8-580 223 00

**United Kingdom**  
Bayer plc  
Tel: +44-(0)1182063000

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>, och på Läkemedelsverkets webbplats [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se).