

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xarelto 2,5 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 2,5 mg rivaroxaban.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmovertrukken tablet indeholder 33,92 mg lactose (som monohydrat), se pkt. 4.4.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet)

Lysegule, runde bikonvekse tabletter (6 mm diameter, 9 mm krumningsradius) mærket med et Bayer-kors på den ene side og "2,5" samt en trekant på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

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

4.2 Dosering og administration

Dosering

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

- *Akut koronarsyndrom (AKS)*

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

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

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

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

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

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

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

- ACS, CAD/PAD

Administration sammen med antitrombotisk behandling

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

Xarelto's sikkerhed og virkning ved 2,5 mg to gange dagligt i kombination med dobbelt antitrombotisk behandling er kun blevet undersøgt hos patienter

- med nyligt ACS i kombination med ASA plus clopidogrel/ticlopidin (se pkt. 4.1), og
- efter nylig revaskulariseringsprocedure af den nedre ekstremitet som følge af symptomatisk PAD i kombination med ASA og korttidsvarende brug af clopidogrel, hvis det er relevant (se pkt. 4.4 og 5.1)

Glemte dosis

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

Skift fra vitamin K-antagonister (VKA) til Xarelto

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

Skift fra Xarelto til vitamin K-antagonister (VKA)

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

Hos patienter, der skifter fra Xarelto til VKA, skal VKA gives sideløbende, indtil $INR \geq 2,0$. I de første to dage af skifteperioden skal standard-initialdosis af VKA benyttes, hvorefter VKA doseres ud fra INR-målinger. I den periode, hvor patienten tager både Xarelto og VKA, bør INR tidligst måles 24 timer efter den seneste dosis Xarelto, men før den næste dosis. 24 timer efter seponering af Xarelto er det atter muligt at foretage pålidelige INR-målinger (se pkt. 4.5 og 5.2).

Skift fra parenterale antikoagulantia til Xarelto

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

Skift fra Xarelto til parenterale antikoagulantia

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

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

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

Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 50 - 80 ml/min) eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30 - 49 ml/min) (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

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

Ældre population

Ingen dosisjustering (se pkt. 4.4 og 5.2)

Stigende alder kan øge blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

Legemsvægt

Ingen dosisjustering (se pkt. 4.4 og 5.2)

Køn

Ingen dosisjustering (se pkt. 5.2)

Pædiatrisk population

Xarelto 2,5 mg tabletters sikkerhed og virkning hos børn fra 0 til 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data, og derfor bør Xarelto 2,5 mg tabletter ikke anvendes til børn eller unge under 18 år.

Administration

Xarelto er til oral anvendelse.

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

Knusning af tabletter

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

Aktiv, klinisk signifikant blødning.

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

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

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

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

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

Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hos patienter med akut koronarsyndrom (AKS) er virkningen af og sikkerheden af Xarelto ved 2,5 mg to gange dagligt undersøgt i kombination med de antitrombotiske stoffer ASA alene eller ASA plus clopidogrel/ticlopidin.

Hos patienter med en høj risiko for iskæmiske hændelser med koronararteriesygdom (CAD) /perifer arteriesygdom (PAD) er Xarelts virkning og sikkerhed ved 2,5 mg to gange dagligt blevet undersøgt i kombination med ASA.

Hos patienter efter nylig revaskulariseringsprocedure af den nedre ekstremitet som følge af symptomatisk PAD, er sikkerheden og virkningen af Xarelto 2,5 mg to gange dagligt blevet undersøgt i kombination med antitrombotisk ASA alene eller ASA plus korttidsvarende brug af clopidogrel. Hvis det er nødvendigt, bør dobbelt antitrombotisk behandling med clopidogrel være kortvarig. Langvarig dobbelt antitrombotisk behandling bør undgås (se pkt. 5.1).

Behandling i kombination med andre antitrombotika, f.eks. prasugrel eller ticagrelor, er ikke blevet undersøgt, og anbefales ikke.

Sædvanlig klinisk antikoagulationsovervågning anbefales i hele behandlingsperioden.

Blødningsrisiko

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

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

Flere patientgrupper har, som beskrevet nedenfor, øget risiko for blødning. Derfor skal brugen af Xarelto i kombination med dobbelt antitrombotisk behandling hos patienter med en kendt øget risiko for blødning opvejes mod fordelene med hensyn til forebyggelse af aterotrombotiske hændelser.

Desuden skal disse patienter omhyggeligt overvåges for tegn og symptomer på blødningskomplikationer og anæmi efter indledning af behandlingen (se pkt. 4.8).

Ethvert fald i hæmoglobin eller blodtryk bør medføre søgning efter blødningskilde.

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

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) kan plasmakoncentrationerne af rivaroxaban være signifikant forhøjet (i gennemsnit 1,6 gange), hvilket kan medføre en øget blødningsrisiko. Xarelto skal bruges med forsigtighed til patienter med en kreatininclearance på 15 - 29 ml/min. Xarelto bør ikke anvendes til patienter med kreatininclearance < 15 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2).

Xarelto anvendes med forsigtighed hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30 - 49 ml/min), der samtidig får andre lægemidler, som øger plasmakoncentrationen af rivaroxaban (se pkt. 4.5)

Interaktion med andre lægemidler

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

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

Andre risikofaktorer for blødning

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

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

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

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

Patienter med cancer

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

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

Patienter med kunstige hjerteklapper

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

Patienter med antifosfolipidsyndrom

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

Patienter med forudgående apopleksi og/eller TIA

Patienter med akut koronarsyndrom (AKS)

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

Patienter med koronararteriesygdom (CAD) /perifer arteriesygdom (PAD)

CAD/PAD-patienter med tidligere hæmoragisk eller lakunær apopleksi, eller iskæmisk, ikke-lakunær apopleksi inden for den sidste måned blev ikke undersøgt (se pkt. 4.3).

Patienter efter nylige revaskulariseringsprocedurer af den nedre ekstremitet, som følge af symptomatisk PAD med tidligere slagtilfælde eller TIA, blev ikke undersøgt. Behandling med Xarelto 2,5 mg bør undgås hos disse patienter, der får dobbelt antitrombotisk behandling.

Spinal/epiduralanæstesi eller -punktur

I forbindelse med neuraksial anæstesi (spinal/epiduralanæstesi) eller spinal/epiduralpunktur har patienter, som får antitrombotika til forebyggelse af tromboemboliske komplikationer, risiko for at udvikle epiduralt eller spinalt hæmatom, hvilket kan føre til langvarig eller permanent paralyse. Risikoen for disse hændelser kan stige ved postoperativ brug af permanent epiduralkateter eller samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen. Risikoen kan også stige ved traumatisk eller gentagen epidural- eller spinalpunktur. Patienten skal overvåges hyppigt for symptomer på neurologisk svækkelse (f.eks. følelsesløshed eller svaghed i benene og afførings- eller vandladningsforstyrrelser). Hvis der bemærkes neurologisk svækkelse, skal der øjeblikkeligt stilles en diagnose og iværksættes behandling. Før neuraksial intervention skal lægen afveje de mulige fordele med risikoen hos patienter, der får antikoagulantia, og hos patienter, der skal have antikoagulantia til tromboprotektion. Der er ingen klinisk erfaring med anvendelse af 2,5 mg Xarelto og antitrombotika i disse situationer. Trombocytaggregationshæmmere bør seponeres, som foreslået i fremstillerens ordinationsinformation.

For at reducere den potentielle blødningsrisiko ved neuraksial (epidural/spinal) anæstesi eller spinalpunktur hos patienter i behandling med rivaroxaban bør rivaroxabans farmakokinetiske profil tages i betragtning. Det er bedst at indsætte eller fjerne et epiduralkateter eller udføre lumbalpunktur, når den antikoagulerende virkning af rivaroxaban vurderes til at være lav (se pkt. 5.2). Det vides imidlertid ikke, præcist hvornår en tilstrækkelig lav antikoagulerende virkning nås hos den enkelte patient.

Doseringsanbefaling før og efter invasive indgreb og kirurgi

Såfremt der er behov for invasive indgreb eller kirurgi, skal Xarelto 2,5 mg så vidt muligt seponeres mindst 12 timer før indgrebet baseret på den behandlende læges kliniske vurdering. Hvis en patient skal gennemgå elektiv kirurgi og der ikke ønskes en antitrombotisk virkning, bør

trombocyttaggregationshæmmere seponeres efter retninglinjerne fra fremstillere ns ordinationsinformation.

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

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

Ældre population

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

Dermatologiske reaktioner

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

Oplysninger om hjælpestofferne

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

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

CYP3A4- og P-gp-hæmmere

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

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

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

Hos personer med let nedsat nyrefunktion medførte erythromycin (500 mg tre gange dagligt) en 1,8 gange forhøjelse i gennemsnitlig rivaroxaban-AUC og en 1,6 gange forhøjelse i C_{max} sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Hos personer med moderat nedsat nyrefunktion medførte erythromycin en 2,0 gange forhøjelse i gennemsnitlig rivaroxaban-AUC og en 1,6 gange forhøjelse i C_{max} , sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Virkningen af erythromycin og virkningen af nedsat nyrefunktion er additive (se pkt. 4.4).

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

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

Antikoagulantia

Efter kombineret indtagelse af enoxaparin (enkeltdosis på 40 mg) og rivaroxaban (enkeltdosis på 10 mg) blev der observeret en additiv indvirkning på anti-faktor Xa-aktiviteten uden yderligere indvirkning på koagulationsparametrene (PT, aPTT). Enoxaparin påvirkede ikke rivaroxabans farmakokinetik.

På grund af den øgede blødningsrisiko skal der udvises forsigtighed hos patienter, der får samtidig behandling med andre antikoagulantia (se pkt. 4.3 og 4.4).

NSAID'er/trombocytaggregationshæmmere

Der blev ikke observeret en klinisk relevant forlængelse af blødningstiden efter samtidig indtagelse af rivaroxaban (15 mg) og 500 mg naproxen. Hos nogle patienter kan der dog opstå en mere udtalt farmakodynamisk respons.

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig indtagelse af rivaroxaban og 500 mg acetylsalicylsyre.

Der sås ingen farmakokinetisk interaktion mellem rivaroxaban (15 mg) og clopidogrel (initialdosis på 300 mg efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 75 mg), men hos en undergruppe af patienter blev der observeret en relevant forlængelse af blødningstiden, der ikke var korreleret med trombocytaggregation, P-selektin eller GPIIb-/IIIa-receptorniveauerne.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der får samtidig behandling med NSAID'er (herunder acetylsalicylsyre) og trombocytaggregationshæmmere, da disse lægemidler typisk øger blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

SSRI-/SNRI-præparater

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

Warfarin

Skift af patienter fra vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0-3,0) til rivaroxaban (20 mg) eller fra rivaroxaban (20 mg) til warfarin (INR 2,0-3,0) øgede protrombintiden/INR (Neoplastin) mere end additivt (der kan forekomme individuelle INR-værdier på op til 12), hvorimod virkningerne på aPTT, hæmning af faktor Xa-aktiviteten og endogent trombinpotentiale var additive.

Såfremt den farmakodynamiske virkning af rivaroxaban ønskes undersøgt i skifteperioden, kan anti-faktor Xa-aktiviteten, PiCT og Heptest benyttes, idet disse test ikke påvirkes af warfarin. På dag 4 efter sidste dosis warfarin afspejler samtlige test (herunder PT, aPTT, hæmning af faktor Xa-aktivitet og ETP) kun effekten af rivaroxaban.

Såfremt den farmakodynamiske virkning af warfarin ønskes undersøgt i skifteperioden, kan INR-måling benyttes ved rivaroxabans C_{dal} (24 timer efter seneste indtagelse af rivaroxaban), idet denne test på dette tidspunkt påvirkes minimalt af rivaroxaban.

Der er ikke iagttaget nogen farmakokinetisk interaktion mellem warfarin og rivaroxaban.

CYP3A4-induktorer

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

fald i plasmakoncentrationerne af rivaroxaban. Samtidig indtagelse af stærke CYP3A4-induktorer bør derfor undgås, medmindre patienten observeres nøje for tegn og symptomer på trombose.

Anden samtidig behandling

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

Ingen klinisk relevant interaktion sammen med mad blev observeret (se pkt. 4.2).

Laboratorieparametre

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Der er ikke foretaget specifikke studier hos mennesker for at evaluere virkningen på fertiliteten. I et fertilitetsstudie hos han- og hunrotter sås ingen virkninger (se pkt. 5.3).

Graviditet

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

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

Amning

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

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

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

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

Indikation	Antal patienter*	Total daglig dosis	Maksimal varighed af behandlingen
Forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter, der gennemgår planlagt hofteleds- eller knæledsalloplastik	6.097	10 mg	39 dage
Forebyggelse af VTE hos medicinsk syge patienter	3.997	10 mg	39 dage
Behandling af dyb venetrombose (DVT), lungeemboli (LE) og forebyggelse af recidiv	6.790	Dag 1 - 21: 30 mg Fra og med dag 22: 20 mg Efter mindst 6 måneder: 10 mg eller 20 mg	21 måneder
Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos spædbørn født til terminen og børn i alderen under 18 år, efter standard antikoagulerende behandling blev påbegyndt	329	Legemsvægtjusteret dosis til at opnå en eksponering, der svarer til eksponeringen hos voksne behandlet mod DVT med 20 mg rivaroxaban én gang dagligt	12 måneder
Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren	7.750	20 mg	41 måneder
Forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos patienter efter akut koronarsyndrom (AKS)	10.225	Enholdsvis 5 mg eller 10 mg ved samtidig administration med enten acetylsalicylsyre eller acetylsalicylsyre plus clopidogrel eller ticlopidin	31 måneder
Forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos patienter med koronararteriesygdom (CAD) /perifer arteriesygdom (PAD)	18.244	5 mg administreret sammen med ASA eller 10 mg alene	47 måneder
	3.256**	5 mg administreret sammen med ASA	42 måneder

* Patienter, der har fået mindst én dosis rivaroxaban

** Fra VOYAGER PAD-studiet

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

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

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

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

Oversigt over bivirkninger i tabelform

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

Hyppighed defineres som:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

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

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

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

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

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

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

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

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

A Iagttaget ved forebyggelse af VTE hos voksne patienter, som gennemgår elektiv hofte- eller knæledsalloplastik

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

C Iagttaget som ikke almindelig ved forebyggelse af aterotrombotiske hændelser efter akut koronarsyndrom (efter perkutan koronarintervention)

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

På grund af Xarelto's farmakologiske virkningsmekanisme kan brugen af Xarelto være forbundet med en øget risiko for okkult eller synlig blødning fra alle væv eller organer, hvilket kan medføre posthæmoragisk anæmi. Symptomerne og sværhedsgraden (herunder mulig dødelig udgang) varierer i

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

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

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er indberettet sjældne tilfælde af overdosering på op til 1.960 mg. I tilfælde af overdosering, skal patienten observeres tæt for blødningskomplikationer eller andre bivirkninger (se pkt. ”Behandling af blødning”). Den begrænsede absorption forventes at medføre en *ceiling*-effekt uden yderligere stigning i den gennemsnitlige plasmakoncentration ved supraterapeutiske doser på 50 mg rivaroxaban eller højere.

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

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

Behandling af blødning

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

Rivaroxaban har en halveringstid på ca. 5 - 13 timer (se pkt. 5.2). Behandlingen tilpasses individuelt efter blødningens sværhedsgrad og sted. Hensigtsmæssig symptomatisk behandling kan benyttes efter behov som f.eks. mekanisk kompression (f.eks. for svær epistaxis), kirurgisk hæmostase med blodstandsende indgreb, væskesubstitution og hæmodynamisk understøttelse, blodprodukter (pakkede røde blodlegemer eller frisk frosset plasma afhængigt af den tilknyttede anæmi eller koagulopati) eller blodplader.

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

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

personer, der får rivaroxaban. Der er hverken videnskabeligt rationale for fordele ved eller erfaring med anvendelse af det systemiske hæmostatikum desmopressin hos personer, der får rivaroxaban. På grund af rivaroxabans høje plasmaproteinbinding forventes det ikke, at lægemidlet er dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamisk virkning

Der er set dosisafhængig hæmning af faktor Xa-aktivitet hos mennesker. Protrombintiden (PT) påvirkes af rivaroxaban i forhold til dosis og i tæt sammenhæng med plasmakoncentrationerne (r-værdi lig med 0,98), hvis der anvendes Neoplastin til analysen. Andre reagenser ville give andre resultater. PT skal måles i sekunder, da INR kun kalibreres og valideres for coumariner og ikke kan anvendes i forbindelse med andre antikoagulantia.

I et klinisk farmakologisk studie af ophævelse af rivaroxabans farmakodynamiske egenskaber hos raske voksne forsøgspersoner (n = 22) undersøgte man virkningerne af enkeltdoser (50 IE/kg) af to forskellige typer PCC, en 3-faktor PCC (faktor II, IX og X) og en 4-faktor PCC (faktor II, VII, IX og X). 3-faktor PCC'en reducerede middelværdierne af neoplastin-PT med ca. 1,0 sekund inden for 30 minutter sammenlignet med reduktioner på ca. 3,5 sekunder observeret med 4-faktor PCC'en. Til gengæld havde 3-faktor PCC'en en større og hurtigere samlet effekt på ophævelse af ændringer i endogen trombingenerering end 4-faktor PCC'en (se pkt. 4.9).

Den aktiverede partielle tromboplastintid (aPTT) og Heptest forlænges også i forhold til dosis, men de anbefales ikke til vurdering af rivaroxabans farmakodynamiske virkning. Det er ikke nødvendigt at overvåge koagulationsparametrene under behandling med rivaroxaban som klinisk rutine. Hvis det imidlertid er klinisk indiceret, kan rivaroxaban-niveauerne måles ved kalibrerede kvantitative anti-faktor Xa-test (se pkt. 5.2).

Klinisk virkning og sikkerhed

Akut koronarsyndrom (AKS)

Det kliniske rivaroxaban-program var udformet med henblik på at påvise virkningen af rivaroxaban til forebyggelse af kardiovaskulær (CV) død, myokardieinfarkt (MI) eller apopleksi hos personer med nyligt AKS (ST-elevations-myokardieinfarkt [STEMI], non-ST-elevations-myokardieinfarkt [NSTEMI] eller ustabil angina [UA]). I det pivotale dobbeltblindede ATLAS ACS 2 TIMI 51-studie blev 15.526 patienter randomiseret i forholdet 1:1:1 til en af tre behandlingsgrupper: rivaroxaban 2,5 mg oralt to gange dagligt, 5 mg oralt to gange dagligt eller til placebo to gange dagligt givet samtidig med ASA alene eller med ASA og en thienopyridin (clopidogrel eller ticlopidin). Patienter med AKS under 55 år skulle enten have diabetes mellitus eller tidligere have haft et myokardieinfarkt. Mediantiden i behandling var 13 måneder, og den samlede behandlingsvarighed var op til næsten 3 år. 93,2 % af patienterne fik ASA samtidigt plus thienopyridin-behandling, og 6,8 % fik ASA alene. Blandt patienterne, som fik dobbelt antitrombotisk behandling, fik 98,8 % clopidogrel, 0,9 % fik ticlopidin og 0,3 % fik prasugrel. Patienterne fik den første dosis rivaroxaban mindst 24 timer og op til 7 dage (gennemsnitligt 4,7 dage) efter indlæggelse på hospitalet, men snarest muligt efter stabilisering af AKS-hændelsen, herunder revaskularisationsprocedurer og når parenteral antikoagulationsbehandling normalt ville blive seponeret.

Både behandlingsprogrammerne med 2,5 mg rivaroxaban to gange dagligt og 5 mg to gange dagligt var effektive til at reducere forekomsten af CV-hændelser yderligere på baggrund af standard-antitrombocytbehandling. Behandlingsprogrammet med 2,5 mg to gange dagligt reducerede mortalitet, og der er evidens for, at den lavere dosis medførte en lavere blødningsrisiko. Derfor anbefales administration af rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt sammen med acetylsalicylsyre (ASA) alene eller sammen med ASA plus clopidogrel eller ticlopidin til forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos voksne patienter efter et AKS med forhøjede hjerte-biomarkører.

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

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

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

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

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

a) modificeret intent-to-treat-analysesæt (samlet intent-to-treat-analysesæt for stenttrombose)

b) vs. placebo, Log-Rank p-værdi

* statistisk bedre

** nominelt signifikant

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

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

a) modificeret intent-to-treat-analysesæt (samlet intent-to-treat-analysesæt for stenttrombose)

b) vs. placebo, Log-Rank p-værdi

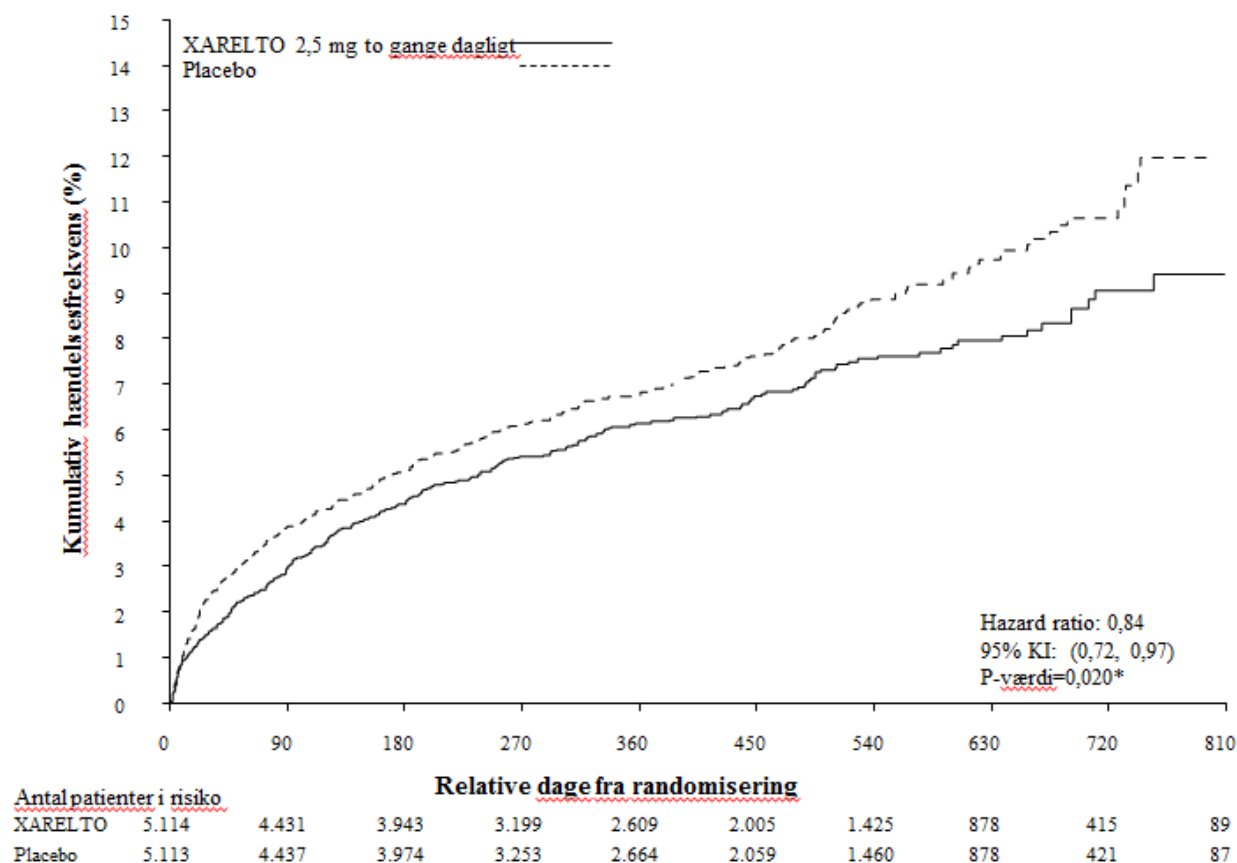
** nominelt signifikant

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

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

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

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



Koronararteriesygdom (CAD) /perifer arteriesygdom (PAD)

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

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

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

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

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

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

Der var en signifikant stigning i det primære sikkerhedsendepunkt (modificerede ISTH større blødningshændelser) hos patienter i behandling med rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt i kombination med ASA 100 mg én gang dagligt, sammenlignet med patienter, der fik ASA 100 mg (se tabel 8).

For det primære effektendepunkt var den observerede fordel ved rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt plus ASA 100 mg én gang dagligt, sammenlignet med ASA 100 mg én gang dagligt HR = 0,89 (95 % KI 0,7-1,1) hos patienter ≥ 75 år (incidens: 6,3 % vs. 7,0 %) og HR = 0,70 (95 % KI 0,6-0,8) hos patienter < 75 år (3,6 % vs. 5,0 %). For modificeret ISTH større blødning var den observerede risiko HR = 2,12 (95 % KI 1,5-3,0) hos patienter ≥ 75 år (5,2 % vs. 2,5 %) og HR = 1,53 (95 % KI 1,2-1,9) hos patienter < 75 år (2,6 % vs. 1,7 %).

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

Tabel 7: Virkningsresultater fra fase III COMPASS

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

a) intent-to-treat-analysesæt, primære analyser

b) vs. ASA 100 mg; Log-Rank p-værdi

* Reduktionen i det primære effektendepunkt var statistisk bedre.

CI: konfidensinterval, KM %: Kaplan-Meier-estimer for den kumulative risiko for forekomst beregnet efter 900 dage, CV: kardiovaskulær, MI: myokardieinfarkt

Tabel 8: Sikkerhedsresultater fra fase III COMPASS

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

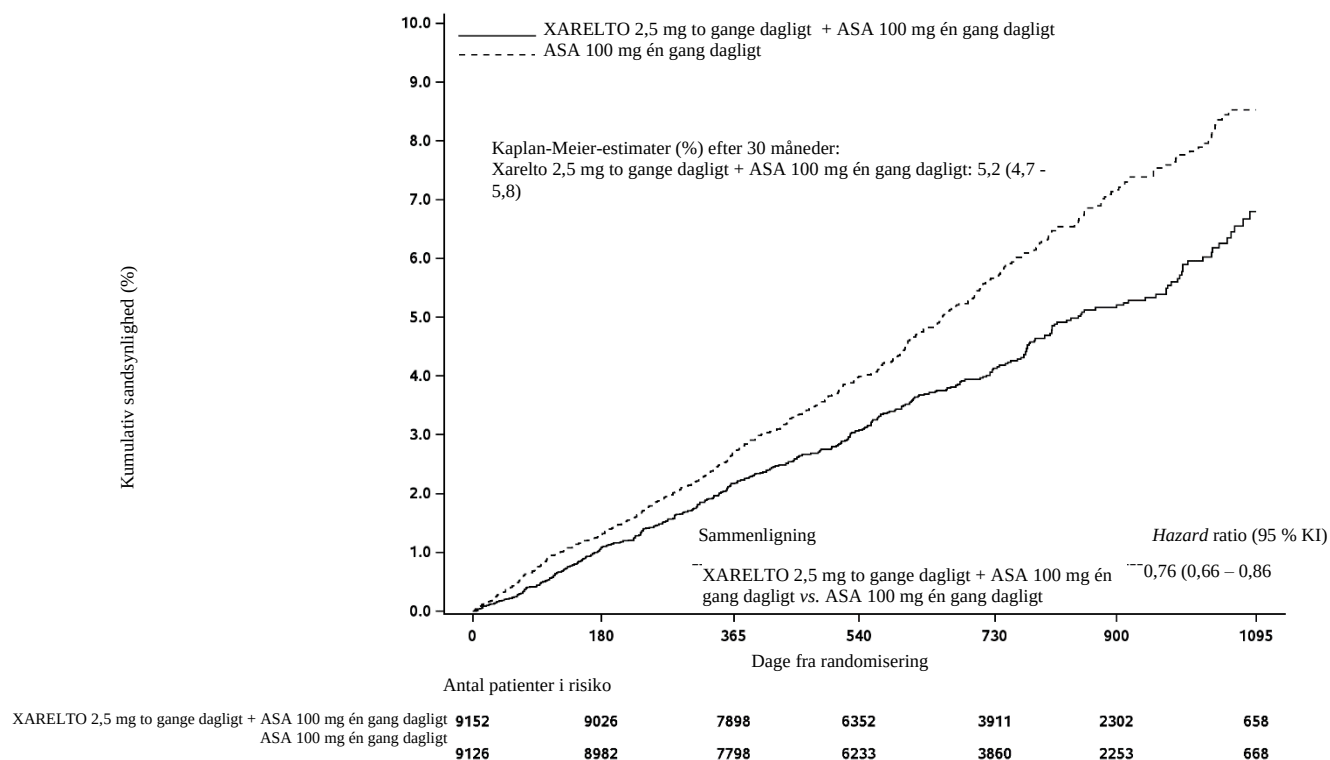
Studiepopulation	Patienter med koronararteriesygdom (CAD) /perifer arteriesygdom (PAD) ^{a)}		
Behandlingsdosis	Rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt i kombination med ASA 100 mg én gang dagligt, N = 9.152 n (kumulativ risiko %)	ASA 100 mg én gang dagligt N = 9.126 n (kumulativ risiko %)	Hazard ratio (95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

a) intent-to-treat-analysesæt, primære analyser

b) vs. ASA 100 mg; Log-Rank p-værdi

KI: konfidensinterval, kumulativ risiko: Kumulativ incidensrisiko (Kaplan-Meier-estimer) efter 30 måneder, ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis

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



KI: konfidensinterval

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

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

Tabel 9: Virkningsresultater fra fase III VOYAGER PAD

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

^{a)} *intent-to-treat*-analysesæt, primære analyser, ICAC-bedømt

^{b)} sammensat af MI, iskæmisk slagtilfælde, CV død (CV død og ukendt dødsårsag), ALI og større amputation af vaskulær ætiologi

^{c)} kun den første forekomst af udfaldshændelser under analyse inden for dataomfanget fra en person overvejes

^{d)} HR (95 % CI) er baseret på Cox proportional *hazard*-model, stratificeret pr. type procedure og clopidogrelanvendelse, med behandling som den eneste kovariat.

^{e)} Ensidede p-værdi er baseret på log rank-testen, stratificeret pr. type procedure og clopidogrel-anvendelse, med behandling som en faktor

^{f)} akut iskæmi af ekstremiteter er defineret som pludselig signifikant forværring af perfusion af ekstremiteter, enten med ny pulsdeficit eller som kræver behandlingsintervention (dvs. trombolyse eller trombektomi eller akut revaskularisering), og fører til indlæggelse

* Reduktionen i virkningsudfaldet var statistisk bedre.

ALI: akut iskæmi af ekstremiteter, CI: konfidensinterval, MI: myokardieinfarkt, CV: kardiiovaskulær, ICAC: uafhængig klinisk bedømmelseskomité (*Independent Clinical Adjudication Committee*)

Tabel 10: Sikkerhedsresultater fra fase III VOYAGER PAD

Studiepopulation	Patienter efter nylige revaskularisationsindgreb i den nedre ekstremitet som følge af symptomatisk PAD ^{a)}		
Behandlingsdosering	Rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt i kombination med ASA 100 mg +en gang dagligt N=3.256 n (kumulativ risiko %) ^{b)}	ASA 100 mg én gang dagligt N=3,248 n (kumulativ risiko %) ^{b)}	Hazard ratio (95 % CI) ^{c)} p-værdi ^{d)}
TIMI større blødning (CABG / non-CABG)	62 (1,9 %)	44 (1,4 %)	1,43 (0,97; 2,10) p=0,0695
- Dødelig blødning	6 (0,2 %)	6 (0,2 %)	1,02 (0,33; 3,15)
- Intrakraniel blødning	13 (0,4 %)	17 (0,5 %)	0,78 (0,38; 1,61)
- Åben blødning forbundet med fald i Hb ≥ 5 g/dl / Hct ≥ 15 %	46 (1,4 %)	24 (0,7 %)	1,94 (1,18; 3,17)
ISTH større blødning	140 (4,3 %)	100 (3,1 %)	1,42 (1,10; 1,84) p=0,0068
- Dødelig blødning	6 (0,2 %)	8 (0,2 %)	0,76 (0,26; 2,19)
- Ikke-dødelig kritisk organblødning	29 (0,9 %)	26 (0,8 %)	1,14 (0,67; 1,93)
ISTH klinisk relevant ikke større blødning	246 (7,6 %)	139 (4,3 %)	1,81 (1,47; 2,23)

^{a)} Sikkerhedsanalysesæt (alle randomiserede personer med mindst en dosis af studielægemidlet), ICAC: Independent Clinical Adjudication Committee (uafhængig klinisk bedømmelseskomité)

^{b)} n = antal personer med hændelser, N = antal personer i risiko, % = $100 * n/N$, n/100 personår = forhold af antallet af personer med hændelser / kumulativ tid med risiko

^{c)} HR (95 % CI) er baseret på Cox proportional *hazard*-model, stratificeret pr. type procedure og clopidogrelanvendelse, med behandling som den eneste kovariat

^{d)} Tosidet p-værdi er baseret på log rank-testen, stratificeret pr. type procedure og clopidogrel-anvendelse, med behandling som en faktor

CAD med hjertesvigt

COMMANDER HF studiet inkluderede 5.022 patienter med hjertesvigt og signifikant koronararteriesygdom (CAD) efter en indlæggelse af dekompenaseret hjertesvigt (HF). Patienterne blev tilfældigt inddelt i en af de to behandlingsgrupper: rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt (n=2.507) eller tilsvarende med placebo (n=2.515). Medianen for behandlingstiden i studiet var 504 dage. Patienterne skulle have haft symptomatisk HF i minimum 3 måneder og en venstre ventrikel uddrivningsfraktion (LVEF) på ≤ 40 % indenfor det første år af deres deltagelse i studiet. Ved baseline var medianen af uddrivningsfraktionen 34 % (IQR: 28 % – 38 %) og 53 % af patienterne var NYHA klasse III eller IV.

Den primære effektivitetsanalyse (dvs. dødsfald uanset årsag, MI eller apopleksi) viste ingen statistisk signifikant forskel mellem gruppen, der fik rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt og placebogruppen med en HR=0,94 (95 % CI 0,84 – 1,05), p=0,270. For dødsfald uanset årsag var der ingen forskel mellem rivaroxaban og placebo i antallet af hændelser (hændelsesraten pr. 100 patientår; 11,41 kontra 11,63, HR: 0,98; 95 % CI: 0,87 til 1,10; p=0,743). Hændelsesraten for MI pr. 100 patientår (rivaroxaban kontra placebo) var 2,08 kontra 2,52 (HR 0,83; 95 % :0,63 til 1,08; p=0,165) og for apopleksi var hændelsesraten pr. 100 patientår 1,08 kontra 1,62 (HR: 0,66;95 % CI: 0,47 til 0,95; p=0,023). Det primære endepunkt (dvs. dødelig blødningshændelse eller blødning i et kritisk organ med risiko for permanent skade), skete hos 18 (0,7 %) patienter i gruppen med rivaroxanban 2,5 mg to gange dagligt og hos 23 (0,9 %) patienter i placebogruppen, respektivt (HR=0,08; 95 % CI 0,43-1,49; p=0,484). Der var en statistisk signifikant forøgelse i ISTH alvorlige blødninger i rivaroxaban

gruppen sammenlignet med placebo (hændelsesraten pr. 100 patientår: 2,04 kontra 1,21; HR 1,68; 95 % CI: 1,18 til 2,39; $p=0,003$).

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

Højrisikopatienter med tredobbelt positiv antifosfolipidsyndrom

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

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Rivaroxaban absorberes hurtigt, og den maksimale koncentration ($C_{\max}$) opnås 2 - 4 timer efter tabletindtagelsen.

Den orale absorption af rivaroxaban er næsten fuldstændig, og den orale biotilgængelighed er høj (80 - 100 %) for 2,5 mg- og 10 mg-tabletten uafhængigt af fastende tilstand eller fødeindtagelse. Indtagelse af mad påvirker ikke rivaroxabans AUC eller $C_{\max}$ efter en 2,5 mg- og 10 mg-dosis. Rivaroxaban 2,5 mg- og 10 mg-tabletterne kan tages sammen med eller uden mad.

Rivaroxabans farmakokinetik er tilnærmelsesvis lineær op til omkring 15 mg én gang dagligt. Ved højere doser rivaroxaban vises en opløsningsbegrænset absorption med faldende biotilgængelighed og faldende absorptionsfrekvens ved øget dosis. Dette er mere markant i fastende tilstand end med samtidig fødeindtagelse. Variationen i rivaroxabans farmakokinetik er moderat med interindividuel variation (variationskoefficient) i intervallet 30 - 40 %.

Absorptionen af rivaroxaban er afhængig af, hvor det frigøres i mave-tarm-kanalen. Der blev rapporteret en 29 % og 56 % reduktion i AUC og $C_{\max}$, sammenlignet med tabletten, når rivaroxaban-granulat frigøres i den proksimale tyndtarm. Eksponeringen reduceres ydeligere, når rivaroxaban frigøres i den distale tyndtarm eller ascenderende kolon. Derfor bør administration af rivaroxaban distalt for mavesækken undgås, da dette kan medføre reduceret absorption og rivaroxaban-eksponering.

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

Fordeling

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

Biotransformation og elimination

Ca. 2/3 af den administrerede rivaroxabandosis nedbrydes ved metabolisering, hvoraf halvdelen udskilles med urinen og den anden halvdel med fæces. Den sidste tredjedel af den administrerede dosis udskilles uændret i urinen, fortrinsvis via aktiv renal sekretion.

Rivaroxaban metaboliseres via CYP3A4, CYP2J2 og CYP-afhængige mekanismer.

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

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

Særlige populationer

Køn

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

Ældre population

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

Forskellige vægtkategorier

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

Interetniske forskelle

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

Nedsat leverfunktion

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

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

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

Nedsat nyrefunktion

Der sås en stigning i eksponeringen for rivaroxaban, der var korreleret med reduktionen i nyrefunktionen. Dette blev vurderet ved målinger af patienternes kreatininclearance. Hos personer med let (kreatininclearance 50 - 80 ml/min), moderat (kreatininclearance 30 - 49 ml/min) og svær (kreatininclearance 15 - 29 ml/min) nedsat nyrefunktion sås der en stigning i plasmakoncentrationerne af rivaroxaban (AUC) på henholdsvis 1,4, 1,5 og 1,6 gange. Tilsvarende stigninger i de

farmakodynamiske effekter var mere udtalte. Hos personer med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion var den samlede hæmning af faktor Xa-aktiviteten øget med en faktor på henholdsvis 1,5, 1,9 og 2,0 sammenlignet med raske frivillige. PT-forlængelsen steg ligeledes med en faktor på henholdsvis 1,3, 2,2 og 2,4. Der foreligger ingen data om patienter med kreatininclearance på < 15 ml/min.

På grund af rivaroxabans høje plasmaproteinbinding forventes det ikke, at lægemidlet er dialyserbart. Xarelto bør ikke anvendes til patienter med en kreatininclearance på < 15 ml/min. Rivaroxaban skal bruges med forsigtighed til patienter med en kreatininclearance på 15 - 29 ml/min (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske data for patienter

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

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

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

Pædiatrisk population

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

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose
Natriumcroscarmellose
Lactosemonohydrat
Hypromellose (2910)
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Macrogol (3350)

Hypromellose (2910)

Titandioxid (E 171)

Gul jernoxid (E 172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Knuste tabletter

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

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Æsker indeholdende 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 eller 196 filmovertrukne tabletter i PP/aluminiumsfolieblistre.

Æsker indeholdende 10 x 1 eller 100 x 1 filmovertrukne tabletter i PP/aluminiumsfolie perforerede enkelt dosisblistre.

Multipakninger indeholdende 10 æsker á 10 x 1 (100 filmovertrukne tabletter) i PP/aluminiumsfolie perforerede enkelt dosisblistre.

Æsker indeholdende 14 filmovertrukne tabletter i PVC/PVDP/aluminiumsfolieblistre.

HDPE-beholdere med et PP-skruelåg, der indeholder 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Knusning af tabletter

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

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG

51368 Leverkusen

Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/472/025-035, EU/1/08/472/041, EU/1/08/472/046-047

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 30. september 2008

Dato for seneste fornyelse: 22. maj 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xarelto 10 mg filmoverttrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmoverttrukken tablet indeholder 10 mg rivaroxaban.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmoverttrukken tablet indeholder 26,51 mg lactose (som monohydrat), se pkt. 4.4.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoverttrukket tablet (tablet)

Lyserøde, runde, bikonvekse, filmoverttrukne tabletter (6 mm diameter, 9 mm krumningsradius) mærket med et BAYER-kors på den ene side og "10" samt en trekant på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

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

4.2 Dosering og administration

Dosering

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

For at understøtte skiftet fra 15 mg til 20 mg efter dag 21 er en 4 ugers Xarelto-startpakning til behandling af DVT/LE tilgængelig.

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

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

Skift fra vitamin K-antagonister (VKA) til Xarelto

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

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

Skift fra Xarelto til vitamin K-antagonister (VKA)

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

Hos patienter, der skifter fra Xarelto til VKA, skal VKA gives sideløbende, indtil $INR \geq 2,0$. I de første to dage af skifteperioden skal standard-initialdosis af VKA benyttes, hvorefter VKA doseres ud fra INR-målinger. I den periode, hvor patienten tager både Xarelto og VKA, bør INR tidligst måles 24 timer efter den seneste dosis Xarelto, men før den næste dosis. 24 timer efter seponering af Xarelto er det atter muligt at foretage pålidelige INR-målinger (se pkt. 4.5 og 5.2).

Skift fra parenterale antikoagulantia til Xarelto

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

Skift fra Xarelto til parenterale antikoagulantia

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

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

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

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

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

Nedsat leverfunktion

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

Ældre population

Ingen dosisjustering (se pkt. 5.2)

Legemsvægt

Ingen dosisjustering (se pkt. 5.2)

Køn

Ingen dosisjustering (se pkt. 5.2)

Pædiatrisk population

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

Administration

Xarelto er til oral anvendelse.

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

Knusning af tabletter

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

Aktiv, klinisk signifikant blødning.

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

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

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

Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sædvanlig klinisk antikoagulationsovervågning anbefales i hele behandlingsperioden.

Blødningsrisiko

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

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

Flere patientgrupper har, som beskrevet nedenfor, øget risiko for blødning. Disse patienter skal kontrolleres omhyggeligt for tegn og symptomer på blødningskomplikationer og anæmi, når behandlingen er påbegyndt (se pkt. 4.8). Hos patienter, der får Xarelto til forebyggelse af VTE efter planlagt hoftede- eller knæledsalloplastik, kan det gøres ved regelmæssig lægeundersøgelse, hyppig observation af den kirurgiske sårdrænage og regelmæssig hæmoglobinbestemmelse. Ethvert fald i hæmoglobin eller blodtryk bør medføre søgning efter blødningskilde.

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

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) kan plasmakoncentrationerne af rivaroxaban være signifikant forhøjet (i gennemsnit 1,6 gange), hvilket kan medføre en øget blødningsrisiko. Xarelto skal anvendes med forsigtighed hos patienter med en kreatininclearance på 15 - 29 ml/min. Xarelto bør ikke anvendes til patienter med kreatininclearance < 15 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2).

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

Interaktion med andre lægemidler

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

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

Andre risikofaktorer for blødning

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

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

Patienter med cancer

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

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

Patienter med kunstige hjerteklapper

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

Patienter med antifosfolipidsyndrom

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

Hoftebrudskirurgi

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

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

Xarelto anbefales ikke som alternativ til ufraktioneret heparin til patienter med lungeemboli, som er hæmodynamisk ustabile, eller som kan få behov for trombolyse eller lungeembolektomi, da Xarelts sikkerhed og virkning ikke er klarlagt i disse kliniske situationer.

Spinal/epiduralanæstesi eller -punktur

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

For at reducere den potentielle blødningsrisiko ved neuraksial (epidural/spinal) anæstesi eller spinalpunktur hos patienter i behandling med rivaroxaban bør rivaroxabans farmakokinetiske profil tages i betragtning. Det er bedst at indsætte eller fjerne et epiduralkateter eller udføre lumbalpunktur, når den antikoagulerende virkning af rivaroxaban vurderes at være lav (se pkt. 5.2).

Der skal gå mindst 18 timer efter sidste administration af rivaroxaban, før et epiduralkateter fjernes. Efter fjernelse af katetret skal der gå mindst 6 timer, før den næste rivaroxabandosis administreres. Hvis traumatisk punktur forekommer, skal indtagelse af rivaroxaban udskydes i 24 timer.

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

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

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

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

Ældre population

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

Dermatologiske reaktioner

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

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

Oplysninger om hjælpestofferne

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

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

CYP3A4- og P-gp-hæmmere

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

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

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

Hos personer med let nedsat nyrefunktion medførte erythromycin (500 mg tre gange dagligt) en 1,8 gange forhøjelse i gennemsnitlig rivaroxaban-AUC og en 1,6 gange forhøjelse i $C_{\max}$ sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Hos personer med moderat nedsat nyrefunktion medførte erythromycin en 2,0 gange forhøjelse i gennemsnitlig rivaroxaban-AUC og en 1,6 gange forhøjelse i $C_{\max}$, sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Virkningen af erythromycin og virkningen af nedsat nyrefunktion er additive (se pkt. 4.4).

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

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

Antikoagulantia

Efter kombineret indtagelse af enoxaparin (enkeltdosis på 40 mg) og rivaroxaban (enkeltdosis på 10 mg) blev der observeret en additiv indvirkning på anti-faktor Xa-aktiviteten uden yderligere indvirkning på koagulationsparametrene (PT, aPTT). Enoxaparin påvirkede ikke rivaroxabans farmakokinetik.

På grund af den øgede blødningsrisiko skal der udvises forsigtighed hos patienter, der får samtidig behandling med andre antikoagulantia (se pkt. 4.3 og 4.4).

NSAID'er/trombocyttaggregationshæmmere

Der blev ikke observeret en klinisk relevant forlængelse af blødningstiden efter samtidig indtagelse af rivaroxaban (15 mg) og 500 mg naproxen. Hos nogle patienter kan der dog opstå en mere udtalt farmakodynamisk respons.

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig indtagelse af rivaroxaban og 500 mg acetylsalicylsyre.

Der sås ingen farmakokinetisk interaktion mellem rivaroxaban (15 mg) og clopidogrel (initialdosis på 300 mg efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 75 mg), men hos en undergruppe af patienter blev der observeret en relevant forlængelse af blødningstiden, som ikke var korreleret med trombocyttaggregation, P-selektin eller GPIIb-/IIIa-receptorniveauerne.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, som får samtidig behandling med NSAID'er (herunder acetylsalicylsyre) og trombocyttaggregationshæmmere, da disse lægemidler typisk øger blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

SSRI-/SNRI-præparater

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

Warfarin

Skift af patienter fra vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0-3,0) til rivaroxaban (20 mg) eller fra rivaroxaban (20 mg) til warfarin (INR 2,0-3,0) øgede protrombintiden/INR (Neoplastin) mere end additivt (der kan forekomme individuelle INR-værdier på op til 12), hvorimod virkningerne på aPTT, hæmning af faktor Xa-aktiviteten og endogent trombinpotentiale var additive.

Såfremt den farmakodynamiske virkning af rivaroxaban ønskes undersøgt i skifteperioden, kan anti-faktor Xa-aktiviteten, PiCT og Heptest benyttes, idet disse test ikke påvirkes af warfarin. På dag 4 efter sidste dosis warfarin afspejler samtlige test (herunder PT, aPTT, hæmning af faktor Xa-aktivitet og ETP) kun effekten af rivaroxaban.

Såfremt den farmakodynamiske virkning af warfarin ønskes undersøgt i skifteperioden, kan INR-måling benyttes ved rivaroxabans C_{dal} (24 timer efter seneste indtagelse af rivaroxaban), idet denne test på dette tidspunkt påvirkes minimalt af rivaroxaban.

Der er ikke iagttaget nogen farmakokinetisk interaktion mellem warfarin og rivaroxaban.

CYP3A4-induktorer

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

Anden samtidig behandling

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner, når rivaroxaban blev givet samtidigt med midazolam (substrat af CYP3A4), digoxin (substrat af P-gp), atorvastatin (substrat af CYP3A4 og P-gp) eller omeprazol (protonpumpehæmmer). Rivaroxaban hverken hæmmer eller inducerer væsentlige CYP-isoformer såsom CYP3A4.

Der er ikke observeret nogen klinisk relevant interaktion med fødevarer (se pkt. 4.2).

Laboratorieparametre

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Der er ikke foretaget specifikke studier hos mennesker for at evaluere virkningen på fertiliteten. I et fertilitetsstudie hos han- og hunrotter sås ingen virkninger (se pkt. 5.3).

Graviditet

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

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

Amning

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

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

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

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

Indikation	Antal patienter*	Total daglig dosis	Maksimal varighed af behandlingen
Forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter, der gennemgår planlagt hoftede- eller knæledsalloplastik	6.097	10 mg	39 dage
Forebyggelse af VTE hos medicinsk syge patienter	3.997	10 mg	39 dage
Behandling af dyb venetrombose (DVT), lungeemboli (LE) og forebyggelse af recidiv	6.790	Dag 1-21: 30 mg Fra og med dag 22: 20 mg Efter mindst 6 måneder: 10 mg eller 20 mg	21 måneder
Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos spædbørn født til terminen og børn i alderen under 18 år, efter standard antikoagulerende behandling blev påbegyndt	329	Legemsvægtjusteret dosis til at opnå en eksponering, der svarer til eksponeringen hos voksne behandlet mod DVT med 20 mg rivaroxaban én gang dagligt	12 måneder
Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren	7.750	20 mg	41 måneder
Forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos patienter efter et akut koronarsyndrom (AKS)	10.225	Henholdsvis 5 mg eller 10 mg administreret sammen med enten acetylsalicylsyre eller acetylsalicylsyre plus clopidogrel eller ticlopidin	31 måneder
Forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos patienter med koronararteriesygdom (CAD) /perifer arteriesygdom (PAD)	18.244	5 mg administreret sammen med ASA eller 10 mg alene	47 måneder
	3.256**	5 mg administreret sammen med ASA	42 måneder

* Patienter, der har fået mindst én dosis rivaroxaban

** Fra VOYAGER PAD-studiet

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

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

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

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

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

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

Fra VOYAGER PAD-studiet

Sammendrag af bivirkningerne i tabelform

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

Hyppighed defineres som:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

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

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

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

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

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

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

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

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

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

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

C Iagttaget som ikke almindelig ved forebyggelse af aterotrombotiske hændelser efter akut koronarsyndrom (efter perkutan koronar intervention).

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

På grund af Xarelto's farmakologiske virkningsmekanisme kan brugen af Xarelto være forbundet med en øget risiko for okkult eller synlig blødning fra alle væv eller organer, hvilket kan medføre posthæmorrhagisk anæmi. Symptomerne og sværhedsgraden (herunder dødelig udgang) varierer i forhold til blødningens placering og graden eller omfanget af blødningen og/eller anæmien (se pkt. 4.9, "Behandling af blødning"). I de kliniske studier sås slimhindeblødninger (f.eks. blødning fra næse, tandkød, mave-tarm-kanalen, genitalier og urinveje, herunder unormal blødning fra skeden eller øget menstruationsblødning) og anæmi hyppigere under langtidsbehandling med rivaroxaban i sammenligning med VKA-behandling. Ud over den kliniske overvågning kan det derfor være af værdi at undersøge hæmoglobin/hæmatokrit for at opdage okkult blødning, og kvantificere den kliniske relevans af synlig blødning, hvis det skønnes nødvendigt. Risikoen for blødning kan være øget hos visse patientgrupper, f.eks. hos patienter med ukontrolleret, svær arteriel hypertension, og/eller som får samtidig behandling, der påvirker hæmostasen (se pkt. 4.4 "Blødningsrisiko").

Menstruationsblødningen kan være kraftigere og/eller forlænget.

Blødningskomplikationer kan optræde som svaghed, bleghed, svimmelhed, hovedpine eller uforklarlig hævelse, dyspnø og uforklarligt shock. I nogle tilfælde er der som følge af anæmi set symptomer på kardial iskæmi som f.eks. bryst smerter eller angina pectoris.

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er indberettet sjældne tilfælde af overdosering på op til 1.960 mg. I tilfælde af overdosering, skal patienten observeres tæt for blødningskomplikationer eller andre bivirkninger (se pkt. "Behandling af blødning"). Den begrænsede absorption forventes at medføre en *ceiling*-effekt uden yderligere stigning i den gennemsnitlige plasmakoncentration ved supratherapeutiske doser på 50 mg rivaroxaban eller højere.

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

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

Behandling af blødning

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

Rivaroxaban har en halveringstid på ca. 5 - 13 timer (se pkt. 5.2). Behandlingen tilpasses individuelt efter blødningens sværhedsgrad og sted. Hensigtsmæssig symptomatisk behandling kan benyttes efter behov som f.eks. mekanisk kompression (f.eks. for svær epistaxis), kirurgisk hæmostase med blodstandsende indgreb, væskesubstitution og hæmodynamisk understøttelse, blodprodukter (pakkede røde blodlegemer eller frisk frosset plasma afhængigt af den tilknyttede anæmi eller koagulopati) eller blodplader.

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamisk virkning

Der er set dosisafhængig hæmning af faktor Xa-aktivitet hos mennesker. Protrombintiden (PT) påvirkes af rivaroxaban i forhold til dosis og i tæt sammenhæng med plasmakoncentrationerne (r-værdi lig med 0,98), hvis der anvendes Neoplastin til analysen. Andre reagenser ville give andre resultater. PT skal måles i sekunder, da INR kun kalibreres og valideres for coumariner og ikke kan anvendes i forbindelse med andre antikoagulantia. Hos patienter, som gennemgik større ortopædkirurgiske indgreb, lå 5/95-percentilerne for PT (Neoplastin) 2-4 timer efter indtagelse af tabletterne (dvs. da der var opnået maksimal effekt) på mellem 13 og 25 sekunder (baselineværdier før kirurgi 12 til 15 sek.).

I et klinisk farmakologisk studie af ophævelse af rivaroxabans farmakodynamiske egenskaber hos raske voksne forsøgspersoner (n = 22) undersøgte man virkningerne af enkeltdoser (50 IE/kg) af to forskellige typer PCC, en 3-faktor PCC (faktor II, IX og X) og en 4-faktor PCC (faktor II, VII, IX og X). 3-faktor PCC'en reducerede middelværdierne af neoplastin-PT med ca. 1,0 sekund inden for 30 minutter sammenlignet med reduktioner på ca. 3,5 sekunder observeret med 4-faktor PCC'en. Til gengæld havde 3-faktor PCC'en en større og hurtigere samlet effekt på ophævelse af ændringer i endogen trombingenerering end 4-faktor PCC'en (se pkt. 4.9).

Den aktiverede partielle tromboplastintid (aPTT) og Heptest forlænges også i forhold til dosis, men de anbefales ikke til vurdering af rivaroxabans farmakodynamiske effekt.

Der er ikke behov for overvågning af koagulationsparametrene under behandling med rivaroxaban som klinisk rutine. Hvis det imidlertid er klinisk indiceret, kan rivaroxaban-niveauerne måles ved kalibrerede kvantitative anti-faktor Xa-test (se pkt. 5.1 og 5.2).

Klinisk virkning og sikkerhed

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

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

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

I alle tre fase III-studier (se tabel 4) medførte indtagelsen af rivaroxaban en signifikant reduktion i den samlede forekomst af VTE (alle former for venografisk detekteret eller symptomatisk DVT, ikke-dødelig LE og dødsfald) og alvorlig VTE (proksimal DVT, ikke-dødelig LE og VTE-relateret dødsfald), som var de på forhånd specificerede primære og væsentligste sekundære effektendepunkter.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

a) Rivaroxaban 15 mg to gange dagligt i tre uger efterfulgt af 20 mg én gang dagligt

b) Enoxaparin i mindst 5 dage overlappet med og efterfulgt af VKA

* $p < 0,0001$ (non-inferioritet i forhold til en forudspecificeret HR på 2,0); HR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p=0,076$ (superioritet)

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

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

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

Studiepopulation	4.832 patienter med akut symptomatisk LE	
Terapeutisk dosis og varighed	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 eller 12 måneder N=2.419	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 eller 12 måneder N=2.413
Symptomatisk recidiverende VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symptomatisk recidiverende LE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symptomatisk recidiverende DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symptomatisk LE og DVT	0	2 (<0,1 %)
Dødelig LE/Død, hvor LE ikke kan udelukkes	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Større eller mindre klinisk relevant blødning	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Større blødning	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Rivaroxaban 15 mg to gange dagligt i tre uger efterfulgt af 20 mg én gang dagligt

b) Enoxaparin i mindst 5 dage, overlappet med og efterfulgt af VKA

* $p < 0,0026$ (non-inferioritet i forhold til en forudspecificeret HR på 2,0); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)

Der blev udført en forudspecificeret samlet analyse af resultaterne fra Einstein DVT- og LE-studierne (se tabel 7).

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

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

a) Rivaroxaban 15 mg to gange dagligt i tre uger efterfulgt af 20 mg én gang dagligt

b) Enoxaparin i mindst 5 dage, overlappende med og efterfulgt af VKA

* $p < 0,0001$ (non-inferioritet i forhold til en forudspecificeret HR på 1,75); HR: 0,886(0,661 – 1,186)

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

I studiet Einstein Extension (se tabel 8) viste rivaroxaban sig superior sammenlignet med placebo med hensyn til primære og sekundære effektendepunkter. For det primære sikkerhedsendepunkt (større blødninger) var der en ikke-signifikant numerisk højere frekvens af patienter i behandling med rivaroxaban 20 mg én gang dagligt sammenlignet med placebo. Det sekundære sikkerhedsendepunkt (større eller klinisk relevante mindre blødninger) viste højere frekvenser for patienter i behandling med rivaroxaban 20 mg én gang dagligt sammenlignet med placebo.

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

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

Rivaroxaban 20 mg én gang dagligt

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

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

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

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

* p < 0,001 (superioritet) rivaroxaban 20 mg én gang dagligt vs. ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,34 (0,20-0,59)

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

+ Rivaroxaban 20 mg én gang dagligt vs. ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,44 (0,27-0,71), p = 0,0009 (nominel)

++ Rivaroxaban 10 mg én gang dagligt vs. ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,32 (0,18-0,55), p < 0,0001 (nominel)

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

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

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

Højrisikopatienter med tredobbel positiv antifosfolipidsyndrom

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

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Rivaroxaban absorberes hurtigt, og den maksimale koncentration (C_{max}) opnås 2 - 4 timer efter indtagelsen af tabletten.

Den orale absorption af rivaroxaban er næsten fuldstændig, og den orale biotilgængelighed er høj (80 - 100 %) for 2,5 mg- og 10 mg-tabletten uafhængigt af fastende tilstand eller fødeindtagelse. Indtagelse af mad påvirker ikke rivaroxabans AUC eller C_{max} efter en 2,5 mg- og 10 mg-dosis. Rivaroxaban 2,5 mg- og 10 mg-tabletter kan tages sammen med eller uden mad. Rivaroxabans farmakokinetik er tilnærmelsesvis lineær op til omkring 15 mg én gang dagligt. Ved højere doser rivaroxaban vises en opløsningsbegrænset absorption med faldende biotilgængelighed og faldende absorptionsfrekvens ved øget dosis. Dette er tydeligere i fastende tilstand end efter indtagelse af føde.

Variabiliteten i rivaroxabans farmakokinetik er moderat med en inter-individuel variabilitet (CV%), der ligger mellem 30 % og 40 %, bortset fra på operationsdagen og dagen efter, hvor variabiliteten i eksponering er høj (70 %).

Absorptionen af rivaroxaban er afhængig af, hvor det frigøres i mave-tarm-kanalen. Der blev rapporteret en 29 % og 56 % reduktion i AUC og C_{max} , sammenlignet med tabletten, når rivaroxaban-granulat frigøres i den proksimale tyndtarm. Eksponeringen reduceres ydeligere, når rivaroxaban frigøres i den distale tyndtarm, eller ascenderende kolon. Derfor bør administration af rivaroxaban distalt for mavesækken undgås, da dette kan medføre reduceret absorption og rivaroxaban-eksponering.

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

Fordeling

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

Biotransformation og elimination

Ca. 2/3 af den administrerede rivaroxabandosis nedbrydes ved metabolisering, hvoraf halvdelen udskilles med urinen og den anden halvdel med fæces. Den sidste tredjedel af den administrerede dosis udskilles uændret i urinen, fortrinsvis via aktiv renal sekretion.

Rivaroxaban metaboliseres via CYP3A4, CYP2J2 og CYP-uafhængige mekanismer.

Biotransformationen finder hovedsageligt sted ved oxidativ nedbrydning af morfolindelen og hydrolyse af amidbindingerne.

In vitro-undersøgelser har vist, at rivaroxaban er et substrat af transportproteinerne P-gp (P-glycoprotein) og Bcrp (brystcancer-resistensprotein).

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

Særlige populationer

Køn

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

Ældre population

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

Forskellige vægtkategorier

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

Interetniske forskelle

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

Nedsat leverfunktion

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

Der foreligger ikke data om patienter med svært nedsat leverfunktion.

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

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

Nedsat nyrefunktion

Der sås en stigning i eksponeringen for rivaroxaban, som var korreleret med reduktionen i nyrefunktionen. Dette blev vurderet ved målinger af patienternes kreatininclearance. Hos personer med let (kreatininclearance 50 - 80 ml/min), moderat (kreatininclearance 30 - 49 ml/min) og svært (kreatininclearance 15 - 29 ml/min) nedsat nyrefunktion sås der en stigning i plasmakoncentrationerne af rivaroxaban (AUC) på henholdsvis 1,4, 1,5 og 1,6 gange. Tilsvarende stigninger i de farmakodynamiske effekter var mere udtalte. Hos personer med let, moderat og svært nedsat

På grund af rivaroxabans høje plasmaproteinbinding forventes det ikke, at lægemidlet er dialysabelt. Xarelto bør ikke bruges til patienter med en kreatininclearance på < 15 ml/min. Rivaroxaban skal bruges med forsigtighed til patienter med en kreatininclearance på 15 - 29 ml/min (se pkt. 4.4).

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

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

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

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

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

MikrokrySTALLINSK cellulose
NatriumcROSCARMEllose
Lactosemonohydrat
Hypromellose (2910)
NatriumlaURILSulfat

Magnesiumstearat

Filmovertræk

Macrogol (3350)

Hypromellose (2910)

Titandioxid (E 171)

Rød jernoxid (E 172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Knuste tabletter

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

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Æsker indeholdende 5, 10, 14, 28, 30 eller 98 filmovertrukne tabletter i PP/aluminiumsfolieblistre.
Æsker indeholdende 10 x 1 eller 100 x 1 filmovertrukne tabletter i PP/aluminiumsfolie perforerede enkelt dosisblistre.

Multipakninger indeholdende 10 pakker med 10 x 1 (100 filmovertrukne tabletter) i PP/aluminiumsfolie perforerede enkelt dosisblistre.

Æsker indeholdende 5, 10 eller 30 filmovertrukne tabletter i PVC/PVDC/aluminiumsfolieblistre.
HDPE-beholdere med et PP-skruelåg, der indeholder 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Knusning af tabletter

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

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022, EU/1/08/472/042-045

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 30. september 2008

Dato for seneste fornyelse: 22. maj 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xarelto 15 mg fillovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver fillovertrukket tablet indeholder 15 mg rivaroxaban.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver fillovertrukket tablet indeholder 24,13 mg lactose (som monohydrat), se pkt. 4.4.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Fillovertrukket tablet (tablet)

Røde, runde bikonvekse tabletter (6 mm diameter, 9 mm krumningsradius) mærket med et Bayer-kors på den ene side og "15" samt en trekant på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Voksne

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

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

Pædiatrisk population

Behandling af venøs tromboemboli (VTE) og forebyggelse af recidiverende VTE hos børn og unge i alderen under 18 år, der vejer fra 30 kg til 50 kg efter mindst 5 dage med indledende parenteral antikoagulationsbehandling.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne

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

Behandling med Xarelto bør fortsættes langsigtet, forudsat fordelene ved forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli overstiger risikoen ved blødning (se pkt. 4.4).

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

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

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

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

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

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

For at understøtte skiftet fra 15 mg til 20 mg efter dag 21 er en 4 ugers Xarelto-startpakning til behandling af DVT/LE tilgængelig.

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

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

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

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

Dosis for børn og unge beregnes baseret på legemsvægt.

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

Barnets vægt skal overvåges, og dosis skal regelmæssigt gennemgås. Dette er for at sikre, at en terapeutisk dosis opretholdes. Dosisjusteringer bør kun foretages ved ændringer i kropsvægt.

Behandlingen skal fortsættes i mindst 3 måneder hos børn og unge. Behandlingen kan forlænges op til 12 måneder, når det er klinisk indiceret. Der foreligger ingen data hos børn til at understøtte dosisreduktion efter 6 måneders behandling. Benefit/risk-forholdet ved fortsat behandling efter 3 måneder skal vurderes individuelt, under hensyntagen til risikoen for recidiverende trombose vs. den mulige blødningsrisiko.

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

Skift fra vitamin K-antagonister (VKA) til Xarelto

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

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

Skift fra Xarelto til vitamin K-antagonister (VKA)

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

Hos patienter, der skifter fra Xarelto til VKA, skal VKA gives sideløbende, indtil INR $\geq 2,0$. I de første to dage af skifteperioden skal standard-initialdosis af VKA benyttes, hvorefter VKA doseres ud fra INR-målinger. I den periode, hvor patienten tager både Xarelto og VKA, bør INR tidligst måles 24 timer efter den seneste dosis Xarelto, men før den næste dosis. 24 timer efter seponering af Xarelto er det atter muligt at foretage pålidelige INR-målinger (se pkt. 4.5 og 5.2).

Pædiatriske patienter:

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

Skift fra parenterale antikoagulantia til Xarelto

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

Skift fra Xarelto til parenterale antikoagulantia

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

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Voksne:

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

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

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

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

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

Pædiatrisk population:

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

Nedsat leverfunktion

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

Der foreligger ingen kliniske data for børn med nedsat leverfunktion.

Ældre population

Ingen dosisjustering (se pkt. 5.2)

Legemsvægt

Ingen dosisjustering for voksne (se pkt. 5.2)

For pædiatriske patienter bestemmes dosis på basis af legemsvægten.

Køn

Ingen dosisjustering (se pkt. 5.2)

Patienter, der skal kardioverteres

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

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

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

Pædiatrisk population

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

Administration

Voksne

Xarelto er til oral anvendelse.

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

Knusning af tabletter

Til patienter, der ikke er i stand til at sluge hele tabletter, kan Xarelto-tabletten administreres oralt ved at knuse tabletten og blande den med vand eller æblemos umiddelbart før indtagelse. Administration af knuste Xarelto 15 mg eller 20 mg filmovertrukne tabletter skal straks efterfølges af mad.

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

Børn og unge, der vejer fra 30 kg til 50 kg

Xarelto er til oral anvendelse.

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

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

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

Knusning af tabletter

For patienter, som ikke er i stand til at sluge hele tabletter, bør der anvendes Xarelto granulat til oral suspension.

Hvis den orale suspension ikke umiddelbart er tilgængelig, når doser på 15 mg eller 20 mg rivaroxaban ordineres, kan der opnås disse doser ved at knuse tabletten med 15 mg eller 20 mg, og blande den med vand eller æblemos umiddelbart før brug og administrere oralt.

Den knuste tablet kan gives via en nasogastrisk sonde eller anden ernæringssonde til ventriklen (se pkt. 5.2 og 6.6).

4.3 Kontraindikationer

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

Aktiv, klinisk signifikant blødning.

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

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

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

Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sædvanlig klinisk antikoagulationsovervågning anbefales i hele behandlingsperioden.

Blødningsrisiko

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

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

Flere patientgrupper har, som beskrevet nedenfor, øget risiko for blødning. Disse patienter skal omhyggeligt overvåges for tegn og symptomer på blødningskomplikationer og anæmi efter indledning af behandlingen (se pkt. 4.8).

Ethvert fald i hæmoglobin eller blodtryk bør medføre søgning efter blødningskilde.

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

Pædiatrisk population

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

Nedsat nyrefunktion

Hos voksne patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) kan plasmakoncentrationerne af rivaroxaban være signifikant forhøjet (i gennemsnit 1,6 gange), hvilket kan medføre en øget blødningsrisiko. Xarelto skal bruges med forsigtighed til patienter med en kreatininclearance på 15 - 29 ml/min. Xarelto bør ikke anvendes til patienter med kreatininclearance < 15 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2).

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

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

Interaktion med andre lægemidler

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

rivaroxabans plasmakoncentrationer til et klinisk relevant niveau (i gennemsnit 2,6 gange), hvilket kan resultere i en øget blødningsrisiko. Der foreligger ingen kliniske data for børn, der samtidigt får systemisk behandling med stærke CYP 3A4 og P-gp hæmmere (se pkt. 4.5).

Der skal udvises forsigtighed, hvis patienten samtidig bliver behandlet med lægemidler, der påvirker hæmostasen, f.eks. non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), acetylsalicylsyre og trombocyttaggregationshæmmere eller selektive serotoninoptagelseshæmmere (SSRI-præparater) og serotonin-noradrenalin-genoptagelseshæmmere (SNRI-præparater). Hos patienter, der har risiko for at få gastrointestinal ulceration, bør passende profylakse overvejes (se pkt. 4.5).

Andre risikofaktorer for blødning

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

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

Patienter med cancer

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

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

Patienter med kunstige hjerteklapper

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

Patienter med antifosfolipidsyndrom

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

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

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

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

Xarelto anbefales ikke som alternativ til ufraktioneret heparin til patienter med lungeemboli, som er hæmodynamisk ustabile, eller som kan få behov for trombolyse eller lungeembolektomi, da Xareltos sikkerhed og virkning ikke er klarlagt i disse kliniske situationer.

Spinal/epiduralanæstesi eller -punktur

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

For at reducere den potentielle blødningsrisiko ved neuraksial (epidural/spinal) anæstesi eller spinalpunktur hos patienter i behandling med rivaroxaban bør rivaroxabans farmakokinetiske profil tages i betragtning. Det er bedst at indsætte eller fjerne et epiduralkateter eller udføre lumbalpunktur, når den antikoagulerende virkning af rivaroxaban vurderes til at være lav. Det vides imidlertid ikke, præcist hvornår en tilstrækkelig lav antikoagulerende virkning nås hos den enkelte patient og tidspunktet skal opvejes mod hvor akut en diagnostisk procedure er.

Ved fjernelse af et epiduralkateter skal der, ud fra de generelle farmakokinetiske karakteristika, gå mindst to gange halveringstiden efter sidste administration af rivaroxaban, dvs. mindst 18 timer for unge voksne patienter og 26 timer for ældre patienter (se pkt. 5.2). Efter fjernelse af katetret skal der gå mindst 6 timer, før den næste rivaroxaban-dosis administreres.

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

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

Dosisanbefaling før og efter invasive indgreb og kirurgi

Såfremt der er behov for invasive indgreb eller kirurgi, skal Xarelto 15 mg så vidt muligt seponeres mindst 24 timer før indgrebet baseret på den behandlende læges kliniske vurdering.

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

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

Ældre population

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

Dermatologiske reaktioner

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

Oplysninger om hjælpestofferne

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

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

CYP3A4- og P-gp-hæmmere

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

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

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

Hos personer med let nedsat nyrefunktion medførte erythromycin (500 mg tre gange dagligt) en 1,8 gange forhøjelse i gennemsnitlig rivaroxaban-AUC og en 1,6 gange forhøjelse i $C_{\max}$ sammenlignet med personer med let nedsat nyrefunktion, sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Hos personer med moderat nedsat nyrefunktion medførte erythromycin en 2,0 gange forhøjelse i gennemsnitlig rivaroxaban-AUC og en 1,6 gange forhøjelse i $C_{\max}$, sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Virkningen af erythromycin og virkningen af nedsat nyrefunktion er additive (se pkt. 4.4).

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

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

Antikoagulantia

Efter kombineret indtagelse af enoxaparin (enkeltdosis på 40 mg) og rivaroxaban (enkeltdosis på 10 mg) blev der observeret en additiv indvirkning på anti-faktor Xa-aktiviteten uden yderligere indvirkning på koagulationsparametrene (PT, aPTT). Enoxaparin påvirkede ikke rivaroxabans farmakokinetik.

På grund af den øgede blødningsrisiko skal der udvises forsigtighed hos patienter, der får samtidig behandling med andre antikoagulantia (se pkt. 4.3 og 4.4).

NSAID'er/trombocytaggregationshæmmere

Der blev ikke observeret en klinisk relevant forlængelse af blødningstiden efter samtidig indtagelse af rivaroxaban (15 mg) og 500 mg naproxen. Hos nogle patienter kan der dog opstå en mere udtalt farmakodynamisk respons.

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig indtagelse af rivaroxaban og 500 mg acetylsalicylsyre.

Der sås ingen farmakokinetisk interaktion mellem rivaroxaban (15 mg) og clopidogrel (initialdosis på 300 mg efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 75 mg), men hos en undergruppe af patienter blev der observeret en relevant forlængelse af blødningstiden, der ikke var korreleret med trombocyttaggregation, P-selektin eller GPIIb-/IIIa-receptorniveauerne.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der får samtidig behandling med NSAID'er (herunder acetylsalicylsyre) og trombocyttaggregationshæmmere, da disse lægemidler typisk øger blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

SSRI-/SNRI-præparater

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

Warfarin

Skift af patienter fra vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0-3,0) til rivaroxaban (20 mg) eller fra rivaroxaban (20 mg) til warfarin (INR 2,0-3,0) øgede protrombintiden/INR (Neoplastin) mere end additivt (der kan forekomme individuelle INR-værdier på op til 12), hvorimod virkningerne på aPTT, hæmning af faktor Xa-aktiviteten og endogent trombinpotentiale var additive.

Såfremt den farmakodynamiske virkning af rivaroxaban ønskes undersøgt i skifteperioden, kan anti-faktor Xa-aktiviteten, PiCT og Heptest benyttes, idet disse test ikke påvirkes af warfarin. På dag 4 efter sidste dosis warfarin afspejler samtlige test (herunder PT, aPTT, hæmning af faktor Xa-aktivitet og ETP) kun effekten af rivaroxaban.

Såfremt den farmakodynamiske virkning af warfarin ønskes undersøgt i skifteperioden, kan INR-måling benyttes ved rivaroxabans C_{dal} (24 timer efter seneste indtagelse af rivaroxaban), idet denne test på dette tidspunkt påvirkes minimalt af rivaroxaban.

Der er ikke iagttaget nogen farmakokinetisk interaktion mellem warfarin og rivaroxaban.

CYP3A4-induktorer

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

Anden samtidig behandling

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

Laboratorieparametre

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Der er ikke foretaget specifikke studier hos mennesker for at evaluere virkningen på fertiliteten. I et fertilitetsstudie hos han- og hunrotter sås ingen virkninger (se pkt. 5.3).

Graviditet

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

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

Amning

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

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

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

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

Indikation	Antal patienter*	Total daglig dosis	Maksimal varighed af behandlingen
Forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter, der gennemgår planlagt hoftede- eller knæledsalloplastik	6.097	10 mg	39 dage
Forebyggelse af VTE hos medicinsk syge patienter	3.997	10 mg	39 dage
Behandling af dyb venetrombose (DVT), LE og forebyggelse af recidiv	6.790	Dag 1-21: 30 mg Fra og med dag 22: 20 mg Efter mindst 6 måneder: 10 mg eller 20 mg	21 måneder
Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos spædbørn født til terminen og børn i alderen under 18 år, efter standard antikoagulerende behandling blev påbegyndt	329	Legemsvægtjusteret dosis til at opnå en eksponering, der svarer til eksponeringen hos voksne behandlet mod DVT med 20 mg rivaroxaban én gang dagligt	12 måneder
Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren	7.750	20 mg	41 måneder
Forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos patienter efter et akut koronarsyndrom (AKS)	10.225	Henholdsvis 5 mg eller 10 mg administreret sammen med enten acetylsalicylsyre eller acetylsalicylsyre plus clopidogrel eller ticlopidin	31 måneder
Forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos patienter med koronararteriesygdom (CAD) /perifer arteriesygdom (PAD)	18.244	5 mg administreret sammen med ASA eller 10 mg alene	47 måneder
	3.256**	5 mg administreret sammen med ASA	42 måneder

* Patienter, der har fået mindst én dosis rivaroxaban

** Fra VOYAGER PAD-studiet

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

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

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

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

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

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

Fra VOYAGER PAD-studiet

Oversigt over bivirkninger i tabelform

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

Hyppighed defineres som:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

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

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

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

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

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

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

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

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

A Iagttaget ved forebyggelse af VTE hos voksne patienter, som gennemgår elektiv hofte- eller knæledsalloplastik.

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

C Iagttaget som ikke almindelig ved forebyggelse af aterotrombotiske hændelser efter akut koronarsyndrom (efter perkutan koronar intervention).

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

På grund af Xareltos farmakologiske virkningsmekanisme kan brugen af Xarelto være forbundet med en øget risiko for okkult eller synlig blødning fra alle væv eller organer, hvilket kan medføre

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

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

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

Pædiatrisk population

Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE

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

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Hos voksne er der indberettet sjældne tilfælde af overdosering på op til 1.960 mg. I tilfælde af overdosering, skal patienten observeres tæt for blødningskomplikationer eller andre bivirkninger (se pkt. "Behandling af blødning"). Der er begrænsede tilgængelige data for børn. Den begrænsede absorption forventes at medføre en *ceiling*-effekt uden yderligere stigning i den gennemsnitlige plasmakoncentration ved supratherapeutiske doser på 50 mg rivaroxaban eller højere hos voksne, men der foreligger imidlertid ingen data ved supratherapeutiske doser hos børn.

Der findes en specifik antidot (andexanet alfa), der antagoniserer rivaroxabans farmakodynamiske virkning for voksne, men ikke klarlagt for børn (se produktresuméet forandexanet alfa).

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

Behandling af blødning

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

Rivaroxaban har en halveringstid på ca. 5 - 13 timer hos voksne. Halveringstiden hos børn, estimeret

ved populationsfarmakokinetiske modelleringstiltag er kortere (se pkt. 5.2). Behandlingen tilpasses individuelt efter blødningens sværhedsgrad og sted. Hensigtsmæssig symptomatisk behandling kan benyttes efter behov som f.eks. mekanisk kompression (f.eks. for svær epistaxis), kirurgisk hæmostase med blodstandsende indgreb, væskesubstitution og hæmodynamisk understøttelse, blodprodukter (pakkede røde blodlegemer eller frisk frosset plasma afhængigt af den tilknyttede anæmi eller koagulopati) eller blodplader.

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamisk virkning

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

Hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren i behandling med rivaroxaban for forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli var 5/95-percentilerne for PT (Neoplastin) 1 - 4 timer efter tabletindtagelse (dvs. på tidspunktet for maksimal effekt) hos patienter behandlet med 20 mg én gang dagligt fra 14-40 sek., og hos patienter med moderat nyreinsufficiens behandlet med 15 mg én gang dagligt fra 10-50 sek. Ved dalniveau (16-36 timer efter tabletindtagelse) var 5/95 percentilerne hos patienter behandlet med 20 mg én gang dagligt fra 12-26 sek., og hos patienter med moderat nyreinsufficiens behandlet med 15 mg én gang dagligt fra 12-26 sek.

I et klinisk farmakologisk studie af ophævelse af rivaroxabans farmakodynamiske egenskaber hos raske voksne forsøgspersoner (n = 22) undersøgte man virkningerne af enkeltdoser (50 IE/kg) af to

forskellige typer PCC, en 3-faktor PCC (faktor II, IX og X) og en 4-faktor PCC (faktor II, VII, IX og X). 3-faktor PCC'en reducerede middelværdierne af neoplastin-PT med ca. 1,0 sekund inden for 30 minutter sammenlignet med reduktioner på ca. 3,5 sekunder observeret med 4-faktor PCC'en. Til gengæld havde 3-faktor PCC'en en større og hurtigere samlet effekt på ophævelse af ændringer i endogen trombingenerering end 4-faktor PCC'en (se pkt. 4.9).

Den aktiverede partielle tromboplastintid (aPTT) og Heptest forlænges også i forhold til dosis, men de anbefales ikke til vurdering af rivaroxabans farmakodynamiske effekt. Det er ikke nødvendigt at overvåge koagulationsparametrene under behandling med rivaroxaban som klinisk rutine. Hvis det imidlertid er klinisk indiceret, kan rivaroxaban-niveauerne måles ved kalibrerede kvantitative anti-faktor Xa-test (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

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

Klinisk virkning og sikkerhed

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

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

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

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

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

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

Tabel 4: Virkningsresultater af ROCKET AF fase III

Studiepopulation	ITT-analyser af virkningen hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren		
Terapeutisk dosis	Rivaroxaban 20 mg én gang dagligt (15 mg én gang dagligt for patienter med moderat nedsat nyrefunktion) Frekvens (per 100 patient-år)	Warfarin titreret til en mål- INR på 2,5 (behandlingsinterval 2,0-3,0) Frekvens (per 100 patient-år)	HR (95 % KI) p-værdi, test for superioritet
Apopleksi og systemisk non-CNS-emboli	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
Apopleksi, systemisk non-CNS-emboli og vaskulær død	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Apopleksi, systemisk non-CNS-emboli, vaskulær død og myokardieinfarkt	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Apopleksi	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Systemisk non-CNS- emboli	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Myokardieinfarkt	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

Tabel 5: Sikkerhedsresultater af ROCKET AF fase III

Studiepopulation	Patienter med ikke-valvulær atrieflimren ^{a)}		
Terapeutisk dosis	Rivaroxaban 20 mg én gang dagligt (15 mg én gang dagligt for patienter med moderat nedsat nyrefunktion) Frekvens (per 100 patient-år)	Warfarin Titreret til en INR på 2,5 (behandlingsinterval 2,0-3,0) Frekvens (per 100 patient-år)	HR (95 % KI) p-værdi
Større og mindre klinisk relevante blødninger	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Større blødninger	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Død som følge af blødning*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Kritisk organblødning*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Intrakraniell blødning*	55	84	0,67 (0,47 - 0,93)

Studiepopulation	Patienter med ikke-valvulær atrieflimren ^{a)}		
Terapeutisk dosis	Rivaroxaban 20 mg én gang dagligt (15 mg én gang dagligt for patienter med moderat nedsat nyrefunktion) Frekvens (per 100 patient-år)	Warfarin Titreret til en INR på 2,5 (behandlingsinterval 2,0-3,0) Frekvens (per 100 patient-år)	HR (95 % KI) p-værdi
	(0,49)	(0,74)	0,019
Hæmoglobin-infusion*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Transfusion af 2 eller flere enheder pakkede røde blodceller eller helblod*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Mindre klinisk relevante blødninger	1,185 (11,80)	1,151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Død uanset årsag	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

a Sikkerhedspopulation, ved behandling

* Nominelt signifikant

Ud over fase III-studiet ROCKET AF er der efter godkendelse gennemført et åbent, prospektivt, ikke-interventionskohortestudie med en enkelt arm (XANTUS) med central evaluering af resultaterne, herunder tromboemboliske hændelser og alvorlige blødninger. 6.704 patienter med ikke-valvulær atrieflimren blev inkluderet til behandling for at forebygge apopleksi og systemisk non-CNS-emboli efter klinisk praksis. Den gennemsnitlige CHADS₂-score var 1,9 og HAS-BLED-scoren var 2,0 i XANTUS sammenholdt med en gennemsnitlig CHADS₂- og HAS-BLED-score på henholdsvis 3,5 og 2,8 i ROCKET AF. Alvorlige blødninger sås med en hyppighed på 2,1 pr. 100 patientår. Blødning resulterende i død blev rapporteret med en hyppighed på 0,2 pr. 100 patientår og intrakraniell blødning med en hyppighed på 0,4 pr. 100 patientår. Apopleksi eller systemisk non-CNS-emboli blev rapporteret med en hyppighed på 0,8 pr. 100 patientår.

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

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

Patienter, der skal kardioverteres

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

0,21-2,67; sikkerhedspopulation). Dette eksploratoriske studie viste sammenlignelig virkning og sikkerhed mellem rivaroxaban- og VKA-grupperne i forhold til kardiovertering.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

I Einstein DVT blev 3.449 patienter med akut DVT undersøgt for behandling af DVT og forebyggelse af recidiverende DVT og LE (patienter med symptomatisk LE blev udelukket fra dette studie).

Behandlingsvarigheden var 3, 6 eller 12 måneder afhængigt af investigators kliniske vurdering.

I den indledende 3-ugersbehandling af akut DVT fik patienterne 15 mg rivaroxaban to gange dagligt. Der fortsattes derefter med 20 mg rivaroxaban én gang dagligt.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Studiepopulation	3.449 patienter med symptomatisk akut dyb venetrombose	
Terapeutisk dosis og varighed	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 eller 12 måneder N=1 731	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 eller 12 måneder N=1 718
Symptomatisk recidiverende VTE*	36 (2,1%)	51 (3,0%)
Symptomatisk recidiverende LE	20 (1,2%)	18 (1,0%)
Symptomatisk recidiverende DVT	14 (0,8%)	28 (1,6%)
Symptomatisk LE og DVT	1 (0,1%)	0
Dødelig LE/død, hvor LE ikke kan udelukkes	4 (0,2%)	6 (0,3%)
Større eller klinisk relevant mindre blødning	139 (8,1%)	138 (8,1%)
Større blødning	14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg to gange dagligt i tre uger efterfulgt af 20 mg én gang dagligt

b) Enoxaparin i mindst 5 dage overlappet med og efterfulgt af VKA

* $p < 0,0001$ (non-inferioritet i forhold til en forudspecificeret HR på 2,0); HR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p=0,076$ (superioritet)

I Einstein LE-studiet (se tabel 7) blev rivaroxaban påvist at være non-inferiørt sammenlignet med enoxaparin/VKA med hensyn til det primære effektendepunkt ($p=0,0026$ (test for non-inferioritet); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)). Den forudspecificerede kliniske nettofordel (primært effektendepunkt plus større blødning) blev indberettet med en HR på 0,849 (95% KI: 0,633 - 1,139), nominel p-værdi $p=0,275$). INR-værdierne var indenfor det terapeutiske område gennemsnitligt 63% af tiden ved middelbehandlingsvarighed på 215 dage, og 57%, 62% og 65% af tiden i grupperne med en planlagt behandlingstid på henholdsvis 3, 6 og 12 måneder. I enoxaparin/VKA-gruppen var der ingen klar sammenhæng mellem niveauet for middel center-TTR (tid i target INR-niveauet på 2,0-3,0) i de lige store tertiler og forekomsten af recidiverende VTE ($p=0,082$ for interaktion). I henhold til center var HR med rivaroxaban i forhold til warfarin i den højeste tertil (0,642 (95% KI: 0,277 - 1,484)).

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

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

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

a) Rivaroxaban 15 mg to gange dagligt i tre uger efterfulgt af 20 mg én gang dagligt

b) Enoxaparin i mindst 5 dage, overlappet med og efterfulgt af VKA

* $p < 0,0026$ (non-inferioritet i forhold til en forudspecificeret HR på 2,0); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)

Der blev udført en forudspecificeret samlet analyse af resultaterne fra Einstein DVT- og LE-studierne (se tabel 8).

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

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

- a) Rivaroxaban 15 mg to gange dagligt i tre uger efterfulgt af 20 mg én gang dagligt
b) Enoxaparin i mindst 5 dage, overlappende med og efterfulgt af VKA
* $p < 0,0001$ (non-inferioritet i forhold til en forudspecificeret HR på 1,75); HR: 0,886 (0,661 – 1,186)

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

I studiet Einstein Extension (se tabel 9) viste rivaroxaban sig superior sammenlignet med placebo med hensyn til primære og sekundære effektendepunkter. For det primære sikkerhedsendepunkt (større blødninger) var der en ikke-signifikant numerisk højere frekvens af patienter i behandling med rivaroxaban 20 mg én gang dagligt sammenlignet med placebo. Det sekundære sikkerhedsendepunkt (større eller klinisk relevante mindre blødninger) viste højere frekvenser for patienter i behandling med rivaroxaban 20 mg én gang dagligt sammenlignet med placebo.

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

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

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

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

Tabel 10: Effekt- og sikkerhedsresultater fra Einstein Choice fase III

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

* p < 0,001 (superioritet) rivaroxaban 20 mg én gang dagligt vs. ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,34 (0,20–0,59)

** p < 0,001 (superioritet) rivaroxaban 10 mg én gang dagligt vs. ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,26 (0,14–0,47)

+ rivaroxaban 20 mg én gang dagligt vs. ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,44 (0,27–0,71), p = 0,0009 (nominel)

++ rivaroxaban 10 mg én gang dagligt vs. ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,32 (0,18–0,55), p < 0,0001 (nominel)

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

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

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

Pædiatrisk population

Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter

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

EINSTEIN Junior fase III-studiet var et randomiseret, aktivt kontrolleret, åbent, klinisk multicenterstudie hos 500 pædiatriske patienter (fra fødslen til < 18 år) med bekræftet akut VTE. Der var 276 børn i alderen 12 til < 18 år, 101 børn i alderen 6 til < 12 år, 69 børn i alderen 2 til < 6 år og 54 børn i alderen < 2 år.

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

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

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

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

Recidiverende VTE opstod i rivaroxaban-gruppen hos 4 ud af 335 patienter, og hos komparatorgruppen hos 5 ud af 165 patienter. Sammensætningen af større blødning og CRNMB blev rapporteret hos 10 ud af 329 patienter (3%) i behandling med rivaroxaban, og hos 3 ud af 162 patienter (1,9%) i behandling med komparator. Netto klinisk benefit (symptomatisk recidiverende VTE plus

større blødningshændelser) blev rapporteret i rivaroxaban-gruppen hos 4 ud af 335 patienter, og i komparator-gruppen hos 7 ud af 165 patienter. Normaliseringen af trombebyrden på den gentagne billeddiagnostik forekom hos 128 ud af 335 patienter med rivaroxaban-behandling, og hos 43 ud af 165 patienter i komparatorgruppen. Disse fund var generelt sammenlignelige blandt aldersgrupperne. Der var 119 (36,2 %) børn med behandlingsrelaterede blødninger i rivaroxaban-gruppen og 45 (27,8 %) børn i komparator-gruppen.

Tabel 11: Virkningsresultater ved slutningen af den primære behandlingsperiode

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

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

Tabel 12: Sikkerhedsresultater ved slutningen af den primære behandlingsperiode

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

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

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

Højrisikopatienter med tredobbel positiv antifosfolipidsyndrom

I et åbent, investigator-sponseret, randomiseret multicenterstudie med blindet bedømmelse af endepunkter blev rivaroxaban sammenlignet med warfarin hos patienter med tidligere trombose, der var diagnosticerede med antifosfolipidsyndrom, og som havde høj risiko for tromboemboliske hændelser (positive for alle 3 antifosfolipidtest: lupus antikoagulans, antikardiolipin-antistoffer og anti-beta 2-glykoprotein I-antistoffer). Efter inklusion af 120 patienter, blev studiet standset før tid, fordi patienterne i rivaroxaban-gruppen oplevede for mange hændelser. Den gennemsnitlige

opfølgingsperiode var på 569 dage. 59 patienter var randomiseret til rivaroxaban 20 mg (15 mg for patienter med en kreatinin-clearance (CrCl) på < 50 ml/min), og 61 patienter var randomiseret til warfarin (INR 2,0-3,0). Der sås tromboemboliske hændelser hos 12 % af de patienter, der var randomiseret til rivaroxaban (4 iskæmiske slagtilfælde og 3 myokardieinfarkter). Der sås ingen hændelser hos de patienter, der var randomiseret til warfarin. Der sås større blødning hos 4 patienter (7 %) i rivaroxaban-gruppen og hos 2 patienter (3 %) i warfarin-gruppen.

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

De følgende oplysninger er baseret på data indhentet fra voksne.

Rivaroxaban absorberes hurtigt, og den maksimale koncentration ($C_{\max}$) opnås 2 - 4 timer efter tabletindtagelsen.

Den orale absorption af rivaroxaban er næsten fuldstændig, og den orale biotilgængelighed er høj (80-100 %) for 2,5 mg- og 10 mg-tabletten uafhængigt af fastende tilstand eller fødeindtagelse. Indtagelse af mad påvirker ikke rivaroxabans AUC eller $C_{\max}$ efter en 2,5 mg- og 10 mg-dosis.

Som følge af den begrænsede absorption konstateredes en oral biotilgængelighed på 66 % for 20 mg-tabletten under fastende betingelser. Når rivaroxaban 20 mg-tabletter tages sammen med mad, iagttages en forøgelse af middel-AUC på 39 % sammenlignet med tabletindtagelse under fastende betingelser, hvilket er et tegn på næsten fuldstændig absorption og stor oral biotilgængelighed.

Rivaroxaban 15 mg- og 20 mg-tabletter skal tages sammen med mad (se pkt. 4.2).

Rivaroxabans farmakokinetik er tilnærmelsesvis lineær op til omkring 15 mg én gang dagligt i fastende tilstand. Med samtidig fødeindtagelse udviste rivaroxaban 10 mg-, 15 mg- og 20 mg-tabletter proportionalitet med dosis. Ved højere doser rivaroxaban vises en opløsningsbegrænset absorption med faldende biotilgængelighed og faldende absorptionsfrekvens ved øget dosis.

Variationen i rivaroxabans farmakokinetik er moderat med interindividuel variation (variationskoefficient) i intervallet 30-40 %.

Absorptionen af rivaroxaban er afhængig af, hvor det frigøres i mave-tarm-kanalen. Der blev rapporteret en 29 % og 56 % reduktion i AUC og $C_{\max}$, sammenlignet med tabletten, når rivaroxaban-granulat frigøres i den proksimale tyndtarm. Eksponeringen reduceres ydeligere, når rivaroxaban frigøres i den distale tyndtarm, eller ascenderende kolon. Derfor bør administration af rivaroxaban distalt for mavesækken undgås, da dette kan medføre reduceret absorption og dermed reduceret rivaroxaban-eksponering.

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

Pædiatrisk population

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

Rivaroxaban 15 mg tabletter skal tages, når børnene makes eller indtager mad (se pkt. 4.2).

Fordeling

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

Pædiatrisk population

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

Biotransformation og elimination

Hos voksne nedbrydes ca. 2/3 af den administrerede rivaroxabandosis ved metabolisering, hvoraf halvdelen udskilles med urinen og den anden halvdel med fæces. Den sidste tredjedel af den administrerede dosis udskilles uændret i urinen, fortrinsvis via aktiv renal sekretion.

Rivaroxaban metaboliseres via CYP3A4, CYP2J2 og CYP-uafhængige mekanismer.

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

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

Pædiatrisk population

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

Særlige populationer

Køn

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

Ældre population

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

Forskellige vægtkategorier

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

Hos børn doseres rivaroxaban baseret på legemsvægt. En eksplorativ analyse hos børn afdækkede ikke en relevant påvirkning af undervægt eller overvægt på rivaroxabaneksponeringen.

Interetniske forskelle

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

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

Nedsat leverfunktion

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

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

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

Der foreligger ingen kliniske data for børn med nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Hos voksne sås en stigning i eksponeringen for rivaroxaban, der var korreleret med reduktionen i nyrefunktionen. Dette blev vurderet ved målinger af patienternes kreatininclearance. Hos personer med mild (kreatininclearance 50 - 80 ml/min), moderat (kreatininclearance 30 - 49 ml/min) og svær (kreatininclearance 15 - 29 ml/min) nedsat nyrefunktion sås der en stigning i plasmakoncentrationerne af rivaroxaban (AUC) på henholdsvis 1,4, 1,5 og 1,6 gange. Tilsvarende stigninger i de farmakodynamiske effekter var mere udtalte. Hos personer med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion var den samlede hæmning af faktor Xa-aktiviteten øget med en faktor på henholdsvis 1,5, 1,9 og 2,0 sammenlignet med raske frivillige. PT-forlængelsen steg ligeledes med en faktor på henholdsvis 1,3, 2,2 og 2,4. Der foreligger ingen data om patienter med kreatininclearance på < 15 ml/min.

På grund af rivaroxabans høje plasmaproteinbinding forventes det ikke, at lægemidlet er dialyserbart. Xarelto bør ikke anvendes til patienter med en kreatininclearance på < 15 ml/min. Rivaroxaban skal bruges med forsigtighed til patienter med en kreatininclearance på 15 - 29 ml/min (se pkt. 4.4).

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

Farmakokinetiske data for patienter

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

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

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

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

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

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

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

Pædiatrisk population

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

5.3 Non-klinske sikkerhedsdata

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter

Mikrokrystallinsk cellulose
Natriumcroscarmellose
Lactosemonohydrat
Hypromellose (2910)
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Macrogol (3350)
Hypromellose (2910)
Titandioxid (E 171)
Rød jernoxid (E 172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Knuste tabletter

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

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Æsker indeholdende 10, 14, 28, 42 eller 98 filmovertrukne tabletter i PP/aluminiumsfolieblistre.
Æsker indeholdende 10×1 eller 100×1 filmovertrukne tabletter i PP/aluminiumsfolie perforerede enkelt dosisblistre.

Multipakninger med 10 pakker med 10 x 1 100 filmovertrukne tabletter i PP/aluminiumsfolie perforerede enkelt dosisblistre.

Æsker indeholdende 14 filmovertrukne tabletter i PVC/PVDC/aluminiumsfolie blistre.

Plastbeholder (HDPE) med PP-skruelåg (polypropylen), der indeholder 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Knusning af tabletter

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

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

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036, EU/1/08/472/038, EU/1/08/472/048.

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 30. september 2008

Dato for seneste fornyelse: 22. maj 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xarelto 20 mg filmoovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 20 mg rivaroxaban.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 21,76 mg lactose (som monohydrat), se pkt. 4.4.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoovertrukket tablet (tablet)

Rødbrune, runde bikonvekse tabletter (6 mm diameter, 9 mm krumningsradius) mærket med et Bayer-kors på den ene side og "20" samt en trekant på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Voksne

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

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

Pædiatrisk population

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

4.2 Dosering og administration

Dosering

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne

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

Behandling med Xarelto bør fortsættes langsigtet, forudsat fordelene ved forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli overstiger risikoen ved blødning (se pkt. 4.4).

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

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

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

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

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

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

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

For at understøtte skiftet fra 15 mg til 20 mg efter dag 21 er en 4 ugers Xarelto-startpakning til behandling af DVT/LE tilgængelig.

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

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

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

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

Dosis for børn og unge beregnes baseret på legemsvægt.

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

Barnets vægt skal overvåges, og dosis skal regelmæssigt gennemgås. Dette for at sikre, at en terapeutisk dosis opretholdes. Dosisjusteringer bør kun foretages ved ændringer i kropsvægt.

Behandlingen skal fortsættes i mindst 3 måneder hos børn og unge. Behandlingen kan forlænges op til 12 måneder, når det er klinisk indiceret. Der foreligger ingen data hos børn til at understøtte dosisreduktion efter 6 måneders behandling. Benefit/risk-forholdet ved fortsat behandling efter 3 måneder skal vurderes individuelt, under hensyntagen til risikoen for recidiverende trombose vs. den mulige blødningsrisiko.

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

Skift fra vitamin K-antagonister (VKA) til Xarelto

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

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

Skift fra Xarelto til vitamin K-antagonister (VKA)

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

Hos patienter, der skifter fra Xarelto til VKA, skal VKA gives sideløbende, indtil INR $\geq 2,0$. I de første to dage af skifteperioden skal standard-initialdosis af VKA benyttes, hvorefter VKA doseres ud fra INR-målinger. I den periode, hvor patienten tager både Xarelto og VKA, bør INR tidligst måles 24 timer efter den seneste dosis Xarelto, men før den næste dosis. 24 timer efter seponering af Xarelto er det atter muligt at foretage pålidelige INR-målinger (se pkt. 4.5 og 5.2).

Pædiatriske patienter:

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

Skift fra parenterale antikoagulantia til Xarelto

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

Skift fra Xarelto til parenterale antikoagulantia

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

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

Voksne:

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

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

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

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

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

Pædiatrisk population

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

Nedsat leverfunktion

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

Der foreligger ingen kliniske data for børn med nedsat leverfunktion.

Ældre population

Ingen dosisjustering (se pkt. 5.2)

Legemsvægt

Ingen dosisjustering for voksne (se pkt. 5.2)

For pædiatriske patienter bestemmes dosis på basis af legemsvægten.

Køn

Ingen dosisjustering (se pkt. 5.2)

Patienter, der skal kardioverteres

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

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

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

Pædiatrisk population

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

Administration

Voksne

Xarelto er til oral anvendelse.

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

Knusning af tabletter

Til patienter, der ikke er i stand til at sluge hele tabletter, kan Xarelto-tabletten administreres oralt ved at knuse tabletten og blande den med vand eller æblemos umiddelbart før indtagelse. Administration af knuste Xarelto 15 mg eller 20 mg filmovertrukne tabletter skal straks efterfølges af mad.

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

Børn og unge, der vejer over 50 kg

Xarelto er til oral anvendelse.

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

Knusning af tabletter

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

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

For patienter, som ikke er i stand til at sluge hele tabletter, bør der anvendes Xarelto granulat til oral suspension. Hvis den orale suspension ikke umiddelbart er tilgængelig, når doser på 15 mg eller 20 mg rivaroxaban ordineres, kan der opnås disse doser ved at knuse tabletten med 15 mg eller 20 mg, og blande den med vand eller æblemos umiddelbart før brug og administrere oralt.

Den knuste tablet kan gives via en nasogastrisk sonde eller anden ernæringssonde til ventriklen (se pkt. 5.2 og 6.6).

4.3 Kontraindikationer

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

Aktiv, klinisk signifikant blødning.

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

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

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

Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sædvanlig klinisk antikoagulationsovervågning anbefales i hele behandlingsperioden.

Blødningsrisiko

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

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

Flere patientgrupper har, som beskrevet nedenfor, øget risiko for blødning. Disse patienter skal omhyggeligt overvåges for tegn og symptomer på blødningskomplikationer og anæmi efter indledning af behandlingen (se pkt. 4.8).

Ethvert fald i hæmoglobin eller blodtryk bør medføre søgning efter blødningskilde.

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

Pædiatrisk population

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

Nedsat nyrefunktion

Hos voksne patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) kan plasmakoncentrationerne af rivaroxaban være signifikant forhøjet (i gennemsnit 1,6 gange), hvilket kan medføre en øget blødningsrisiko. Xarelto skal bruges med forsigtighed til patienter med en kreatininclearance på 15 - 29 ml/min. Xarelto bør ikke anvendes til patienter med kreatininclearance < 15 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2).

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

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

Interaktion med andre lægemidler

Xarelto bør ikke anvendes til patienter, der får samtidig systemisk behandling med azolantimykotika (som f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol og posaconazol) eller hiv-proteasehæmmere (f.eks.

ritonavir). Disse aktive stoffer er stærke hæmmere af både CYP3A4 og P-gp, og kan derfor øge rivaroxabans plasmakonzentrationer til et klinisk relevant niveau (i gennemsnit 2,6 gange), hvilket kan resultere i en øget blødningsrisiko. Der foreligger ingen kliniske data for børn, der får samtidig systemisk behandling med stærke hæmmere af både CYP 3A4 og P-gp. (se pkt. 4.5).

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

Andre risikofaktorer for blødning

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

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

Patienter med cancer

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

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

Patienter med kunstige hjerteklapper

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

Patienter med antifosfolipidsyndrom

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

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

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

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

Xarelto anbefales ikke som alternativ til ufraktioneret heparin til patienter med lungeemboli, som er hæmodynamisk ustabile, eller som kan få behov for trombolyse eller lungeembolektomi, da Xareltos sikkerhed og virkning ikke er klarlagt i disse kliniske situationer.

Spinal/epiduralanæstesi eller -punktur

I forbindelse med neuraksial anæstesi (spinal/epiduralanæstesi) eller spinal/epiduralpunktur, har patienter, som får antitrombotika til forebyggelse af tromboemboliske komplikationer, risiko for at udvikle epiduralt eller spinalt hæmatom, hvilket kan føre til langvarig eller permanent paralyse. Risikoen for disse hændelser kan stige ved postoperativ brug af permanent epiduralkateter eller samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen. Risikoen kan også stige ved traumatisk eller gentagen epidural- eller spinalpunktur. Patienten skal overvåges hyppigt for symptomer på neurologisk svækkelse (f.eks. følelsesløshed eller svaghed i benene og afførings- eller vandladningsforstyrrelser). Hvis der bemærkes neurologisk svækkelse, skal der øjeblikkeligt stilles en diagnose og iværksættes behandling. Før neuraksial intervention skal lægen afveje de mulige fordele med risikoen hos patienter, der får antikoagulantia, og hos patienter, der skal have antikoagulantia til tromboprophylakse. Der er ingen klinisk erfaring med anvendelse af 20 mg rivaroxaban i disse situationer .

For at reducere den potentielle blødningsrisiko ved neuraksial (epidural/spinal) anæstesi eller spinalpunktur hos patienter i behandling med rivaroxaban bør rivaroxabans farmakokinetiske profil tages i betragtning. Det er bedst at indsætte eller fjerne et epiduralkateter eller udfør lumbalpunktur, når den antikoagulerende virkning af rivaroxaban vurderes til at være lav. Det vides imidlertid ikke, præcist hvornår en tilstrækkelig lav antikoagulerende virkning nås hos den enkelte patient og tidspunktet skal opvejes mod hvor akut en diagnostisk procedure er.

Ved fjernelse af et epiduralkateter skal der, ud fra de generelle farmakokinetiske karakteristika, gå mindst to gange halveringstiden efter sidste administration af rivaroxaban, dvs. mindst 18 timer for unge voksne patienter og 26 timer for ældre patienter (se pkt. 5.2).

Efter fjernelse af katetret skal der gå mindst 6 timer, før den næste rivaroxaban-dosis administreres. Hvis traumatisk punktur forekommer, skal indtagelse af rivaroxaban udskydes i 24 timer.

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

Dosisanbefaling før og efter invasive indgreb og kirurgi

Såfremt der er behov for invasive indgreb eller kirurgi, skal Xarelto 20 mg så vidt muligt seponeres mindst 24 timer før indgrebet baseret på den behandlende læges kliniske vurdering.

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

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

Ældre population

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

Dermatologiske reaktioner

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

Oplysninger om hjælpestofferne

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

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

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

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

CYP3A4- og P-gp-hæmmere

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

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

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

Hos personer med let nedsat nyrefunktion medførte erythromycin (500 mg tre gange dagligt) en 1,8 gange forhøjelse i gennemsnitlig rivaroxaban-AUC og en 1,6 gange forhøjelse i C_{max} sammenlignet med personer med let nedsat nyrefunktion, sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Hos personer med moderat nedsat nyrefunktion medførte erythromycin en 2,0 gange forhøjelse i gennemsnitlig rivaroxaban AUC og en 1,6 gange forhøjelse i C_{max} , sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Virkningen af erythromycin og virkningen af nedsat nyrefunktion er additive (se pkt. 4.4).

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

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

Antikoagulantia

Efter kombineret indtagelse af enoxaparin (enkeltdosis på 40 mg) og rivaroxaban (enkeltdosis på 10 mg) blev der observeret en additiv indvirkning på anti-faktor Xa-aktiviteten uden yderligere indvirkning på koagulationsparametrene (PT, aPTT). Enoxaparin påvirkede ikke rivaroxabans farmakokinetik.

På grund af den øgede blødningsrisiko skal der udvises forsigtighed hos patienter, der får samtidig behandling med andre antikoagulantia (se pkt. 4.3 og 4.4).

NSAID'er/trombocytaggregationshæmmere

Der blev ikke observeret en klinisk relevant forlængelse af blødningstiden efter samtidig indtagelse af rivaroxaban (15 mg) og 500 mg naproxen. Hos nogle patienter kan der dog opstå en mere udtalt farmakodynamisk respons.

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig indtagelse af rivaroxaban og 500 mg acetylsalicylsyre.

Der sås ingen farmakokinetisk interaktion mellem rivaroxaban (15 mg) og clopidogrel (initialdosis på 300 mg efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 75 mg), men hos en undergruppe af patienter blev der observeret en relevant forlængelse af blødningstiden, der ikke var korreleret med trombocytaggregation, P-selektin eller GPIIb-/IIIa-receptorniveauerne.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der får samtidig behandling med NSAID'er (herunder acetylsalicylsyre) og trombocytaggregationshæmmere, da disse lægemidler typisk øger blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

SSRI-/SNRI-præparater

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

Warfarin

Skift af patienter fra vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0-3,0) til rivaroxaban (20 mg) eller fra rivaroxaban (20 mg) til warfarin (INR 2,0-3,0) øgede protrombintiden/INR (Neoplastin) mere end additivt (der kan forekomme individuelle INR-værdier på op til 12), hvorimod virkningerne på aPTT, hæmning af faktor Xa-aktiviteten og endogent trombinpotentiale var additive.

Såfremt den farmakodynamiske virkning af rivaroxaban ønskes undersøgt i skifteperioden, kan anti-faktor Xa-aktiviteten, PiCT og Heptest benyttes, idet disse test ikke påvirkes af warfarin. På dag 4 efter sidste dosis warfarin afspejler samtlige test (herunder PT, aPTT, hæmning af faktor Xa-aktivitet og ETP) kun effekten af rivaroxaban.

Såfremt den farmakodynamiske virkning af warfarin ønskes undersøgt i skifteperioden, kan INR-måling benyttes ved rivaroxabans C_{dal} (24 timer efter seneste indtagelse af rivaroxaban), idet denne test på dette tidspunkt påvirkes minimalt af rivaroxaban.

Der er ikke iagttaget nogen farmakokinetisk interaktion mellem warfarin og rivaroxaban.

CYP3A4-induktorer

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

Anden samtidig behandling

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

Laboratorieparametre

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Der er ikke foretaget specifikke studier hos mennesker for at evaluere virkningen på fertiliteten. I et fertilitetsstudie hos han- og hunrotter sås ingen virkninger (se pkt. 5.3).

Graviditet

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

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

Amning

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

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

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

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

Indikation	Antal patienter*	Total daglig dosis	Maksimal varighed af behandlingen
Forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter, der gennemgår planlagt hofteleds- eller knæledsalloplastik	6.097	10 mg	39 dage
Forebyggelse af VTE hos medicinsk syge patienter	3.997	10 mg	39 dage
Behandling af dyb venetrombose (DVT), LE og forebyggelse af recidiv	6.790	Dag 1-21: 30 mg Fra og med dag 22: 20 mg Efter mindst 6 måneder: 10 mg eller 20 mg	21 måneder
Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos spædbørn født til terminen og børn i alderen under 18 år, efter standard antikoagulerende behandling blev påbegyndt	329	Legemsvægtjusteret dosis til at opnå en eksponering, der svarer til eksponeringen hos voksne behandlet mod DVT med 20 mg rivaroxaban én gang dagligt	12 måneder
Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren	7.750	20 mg	41 måneder
Forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos patienter efter et akut koronarsyndrom (AKS)	10.225	Henholdsvis 5 mg eller 10 mg administreret sammen med enten acetylsalicylsyre eller acetylsalicylsyre plus clopidogrel eller ticlopidin	31 måneder
Forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos patienter med koronararteriesygdom (CAD) /perifer arteriesygdom (PAD)	18.244	5 mg administreret sammen med ASA eller 10 mg alene	47 måneder
	3.256**	5 mg administreret sammen med ASA	42 måneder

* Patienter, der har fået mindst én dosis rivaroxaban

** Fra VOYAGER PAD-studiet

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

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

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

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

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

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

Fra VOYAGER PAD-studiet

Oversigt over bivirkninger i tabelform

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

Hyppighed defineres som:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

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

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

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

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

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

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

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

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

A Iagttaget ved forebyggelse af VTE hos voksne patienter, som gennemgår elektiv hofte- eller knæledsalloplastik.

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

C Iagttaget som ikke almindelig ved forebyggelse af aterotrombotiske hændelser efter akut koronarsyndrom (efter perkutan koronar intervention)

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

På grund af Xareltos farmakologiske virkningsmekanisme kan brugen af Xarelto være forbundet med en øget risiko for okkult eller synlig blødning fra alle væv eller organer, hvilket kan medføre

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

Pædiatrisk population

Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE

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

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Hos voksne er der indberettet sjældne tilfælde af overdosering på op til 1.960 mg. I tilfælde af overdosering, skal patienten observeres tæt for blødningskomplikationer eller andre bivirkninger (se pkt. "Behandling af blødning"). Der er begrænsede tilgængelige data for børn. Den begrænsede absorption forventes at medføre en *ceiling*-effekt uden yderligere stigning i den gennemsnitlige plasmakonzentration ved supratherapeutiske doser på 50 mg rivaroxaban eller højere hos voksne, men der foreligger imidlertid ingen data ved supratherapeutiske doser hos børn.

Der findes en specifik antidot (andexanet alfa), der antagoniserer rivaroxabans farmakodynamiske virkning for voksne, men ikke klarlagt for børn (se produktresuméet forandexanet alfa).

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

Behandling af blødning

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

Rivaroxaban har en halveringstid på ca. 5 - 13 timer hos voksne. Halveringstiden hos børn, estimeret

ved populationsfarmakokinetiske modelleringstiltag er kortere (se pkt. 5.2). Behandlingen tilpasses individuelt efter blødningens sværhedsgrad og sted. Hensigtsmæssig symptomatisk behandling kan benyttes efter behov som f.eks. mekanisk kompression (f.eks. for svær epistaxis), kirurgisk hæmostase med blodstandsende indgreb, væskesubstitution og hæmodynamisk understøttelse, blodprodukter (pakkede røde blodlegemer eller frisk frosset plasma afhængigt af den tilknyttede anæmi eller koagulopati) eller blodplader.

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamisk virkning

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

Hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren i behandling med rivaroxaban for forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli var 5/95-percentilerne for PT (Neoplastin) 1-4 timer efter tabletindtagelse (dvs. på tidspunktet for maksimal effekt) hos patienter behandlet med 20 mg én gang dagligt fra 14-40 sek., og hos patienter med moderat nyreinsufficiens behandlet med 15 mg én gang dagligt fra 10-50 sek. Ved dalniveau (16 - 36 timer efter tabletindtagelse) var 5/95 percentilerne hos patienter behandlet med 20 mg én gang dagligt fra 12-26 sek., og hos patienter med moderat nyreinsufficiens behandlet med 15 mg én gang dagligt fra 12-26 sek.

I et klinisk farmakologisk studie af ophævelse af rivaroxabans farmakodynamiske egenskaber hos raske voksne forsøgspersoner (n = 22) undersøgte man virkningerne af enkeltdoser (50 IE/kg) af to

forskellige typer PCC, en 3-faktor PCC (faktor II, IX og X) og en 4-faktor PCC (faktor II, VII, IX og X). 3-faktor PCC'en reducerede middelværdierne af neoplastin-PT med ca. 1,0 sekund inden for 30 minutter sammenlignet med reduktioner på ca. 3,5 sekunder observeret med 4-faktor PCC'en. Til gengæld havde 3-faktor PCC'en en større og hurtigere samlet effekt på ophævelse af ændringer i endogen trombingenerering end 4-faktor PCC'en (se pkt. 4.9).

Den aktiverede partielle tromboplastintid (aPTT) og Heptest forlænges også i forhold til dosis, men de anbefales ikke til vurdering af rivaroxabans farmakodynamiske effekt. Det er ikke nødvendigt at overvåge koagulationsparametrene under behandling med rivaroxaban som klinisk rutine. Hvis det imidlertid er klinisk indiceret, kan rivaroxaban-niveauerne måles ved kalibrerede kvantitative anti-faktor Xa-test (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

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

Klinisk virkning og sikkerhed

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

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

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

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

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

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

Tabel 4: Virkningsresultater af ROCKET AF fase III

Studiepopulation	ITT-analyser af virkningen hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren		
	Rivaroxaban 20 mg én gang dagligt (15 mg én gang dagligt for patienter med moderat nedsat nyrefunktion) Frekvens (per 100 patient-år)	Warfarin titreret til en mål- INR på 2,5 (behandlingsinterval 2,0-3,0) Frekvens (per 100 patient-år)	HR (95 % KI) p-værdi, test for superioritet
Apopleksi og systemisk non-CNS-emboli	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
Apopleksi, systemisk non-CNS-emboli og vaskulær død	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Apopleksi, systemisk non-CNS-emboli, vaskulær død og myokardieinfarkt	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Apopleksi	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Systemisk non-CNS-emboli	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Myokardieinfarkt	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72 - 1,16) 0,464

Tabel 5: Sikkerhedsresultater af ROCKET AF fase III

Studiepopulation	Patienter med ikke-valvulær atrieflimren ^{a)}		
	Rivaroxaban 20 mg én gang dagligt (15 mg én gang dagligt for patienter med moderat nedsat nyrefunktion) Frekvens (per 100 patient-år)	Warfarin Titreret til en INR på 2,5 (behandlingsinterval 2,0-3,0) Frekvens (per 100 patient-år)	HR (95 % KI) p-værdi,
Større og mindre klinisk relevante blødninger	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Større blødninger	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Død som følge af blødning*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Kritisk organblødning*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Intrakraniell blødning*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Hæmoglobin-infusion*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Transfusion af 2 eller flere enheder pakkede røde blodceller eller helblod*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Mindre klinisk relevante blødninger	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Død uanset årsag	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

a Sikkerhedspopulation, ved behandling

* Nominelt signifikant

Ud over fase III-studiet ROCKET AF er der efter godkendelse gennemført et åbent, prospektivt, ikke-interventions kohortestudie med en enkelt arm (XANTUS) med central evaluering af resultaterne, herunder tromboemboliske hændelser og alvorlige blødninger. 6.704 patienter med ikke-valvulær atrieflimren blev inkluderet til behandling for at forebygge apopleksi og systemisk non-CNS-emboli efter klinisk praksis. Den gennemsnitlige CHADS₂-score var 1,9 og HAS-BLED-scoren var 2,0 i XANTUS sammenholdt med en gennemsnitlig CHADS₂- og HAS-BLED-score på henholdsvis 3,5 og 2,8 i ROCKET AF. Alvorlige blødninger sås med en hyppighed på 2,1 pr. 100 patientår. Blødning resulterende i død blev rapporteret med en hyppighed på 0,2 pr. 100 patientår og intrakraniell blødning med en hyppighed på 0,4 pr. 100 patientår. Apopleksi eller systemisk non-CNS-emboli blev rapporteret med en hyppighed på 0,8 pr. 100 patientår.

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

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

Patienter, der skal kardioverteres

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

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

Et randomiseret, åbent, multicenterstudie (PIONEER AF-PCI) blev gennemført hos 2.124 patienter med ikke-valvulær atrieflimren, som gennemgik PCI med indsat stent mod primær aterosklerotisk sygdom for at sammenligne sikkerheden af to rivaroxaban-programmer og ét VKA-program. Patienterne blev randomiseret i forholdet 1:1:1 til 12 måneders behandling i alt. Patienter med apopleksi eller TIA i anamnesen blev ekskluderet. Gruppe 1 fik rivaroxaban 15 mg én gang dagligt (10 mg én gang dagligt hos patienter med kreatininclearance 30 - 49 ml/min) plus en P2Y12-hæmmer. Gruppe 2 fik rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt plus DAPT (dobbelts antitrombotisk behandling, f.eks. clopidogrel 75 mg [eller alternativt P2Y12-hæmmer] plus lavdosis acetylsalicylsyre [ASA]) i 1, 6 eller 12 måneder efterfulgt af rivaroxaban 15 mg (eller 10 mg hos patienter med kreatininclearance 30 - 49 ml/min) én gang dagligt plus lavdosis ASA. Gruppe 3 fik dosisjusteret VKA plus DAPT i 1, 6 eller 12 måneder efterfulgt af dosisjusteret VKA plus lavdosis ASA. Det primære sikkerhedsendepunkt, klinisk signifikante blødningshændelser, forekom hos henholdsvis 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) og 167 (24,0 %) patienter i gruppe 1, gruppe 2 og gruppe 3 (henholdsvis HR 0,59; 95 % KI 0,47 - 0,76; p<0,001 og HR 0,63; 95 % KI 0,50 - 0,80; p<0,001). Det sekundære endepunkt (sammensat af kardiovaskulære hændelser, CV-død, myokardieinfarkt [MI] eller apopleksi) forekom hos henholdsvis 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) og 36 (5,2 %) patienter i gruppe 1, gruppe 2 og gruppe 3. Hvert behandlingsprogram med rivaroxaban viste en signifikant reduktion af klinisk signifikante blødningshændelser sammenlignet med behandlingsprogrammet med VKA hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren, som gennemgik en PCI med indsat stent. Det primære formål ved PIONEER AF-PCI var at vurdere sikkerheden. Data for virkningen (inklusive tromboemboliske hændelser) hos denne patientgruppe er begrænsede.

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

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

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

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

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

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

I Einstein Extension undersøgtes 1.197 patienter med DVT eller LE med hensyn til forebyggelse af recidiverende DVT og LE. Behandlingsvarigheden var yderligere 6-12 måneder for patienter, der havde gennemført 6-12 måneders behandling for venøs tromboli afhængigt af investigators kliniske vurdering. Rivaroxaban 20 mg én gang dagligt blev sammenlignet med placebo. Einstein DVT, LE og Extension benyttede samme på forhånd fastsatte primære og sekundære effektendepunkter. Det primære effektendepunkt var symptomatisk recidiverende VTE defineret som sammensat af recidiverende DVT med dødelig eller ikke-dødelig LE. Det sekundære effektendepunkt var sammensat af recidiverende DVT, ikke-dødelig LE og død uanset årsag.

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

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

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

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

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

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

a) Rivaroxaban 15 mg to gange dagligt i tre uger efterfulgt af 20 mg én gang dagligt

b) Enoxaparin i mindst 5 dage overlappet med og efterfulgt af VKA

* $p < 0,0001$ (non-inferioritet i forhold til en forudspecificeret HR på 2,0); HR: 0,680 (0,443 – 1,042), $p=0,076$ (superioritet)

I Einstein LE-studiet (se tabel 7) blev rivaroxaban påvist at være non-inferiørt sammenlignet med enoxaparin/VKA med hensyn til det primære effektendepunkt ($p=0,0026$ (test for non-inferioritet); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)). Den forudspecificerede kliniske nettofordel (primært effektendepunkt plus større blødning) blev indberettet med en HR på 0,849 (95 % KI: 0,633-1,139), nominel p-værdi $p=0,275$). INR-værdierne var indenfor det terapeutiske område gennemsnitligt 63 % af tiden ved middelbehandlingsvarighed på 215 dage, og 57 %, 62 % og 65 % af tiden i grupperne med en planlagt behandlingstid på henholdsvis 3, 6 og 12 måneder. I enoxaparin/VKA-gruppen var der ingen klar sammenhæng mellem niveauet for middel center-TTR (tid i target INR-niveauet på 2,0-3,0) i de lige store tertiler og forekomsten af recidiverende VTE ($p=0,082$ for interaktion). I henhold til center var HR med rivaroxaban i forhold til warfarin i den højeste tertil (0,642 (95 % KI: 0,277 - 1,484)).

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

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

Studiepopulation	4.832 patienter med akut symptomatisk LE	
Terapeutisk dosis og varighed	Rivaroxaban ^{a)} 3, 6 eller 12 måneder N=2.419	Enoxaparin/VKA ^{b)} 3, 6 eller 12 måneder N=2.413
Symptomatisk recidiverende VTE*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
Symptomatisk recidiverende LE	23 (1,0%)	20 (0,8%)
Symptomatisk recidiverende DVT	18 (0,7%)	17 (0,7%)
Symptomatisk LE og DVT	0	2 (<0,1%)
Dødelig LE/Død hvor LE ikke kan udelukkes	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Større eller mindre klinisk relevant blødning	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Større blødning	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroxaban 15 mg to gange dagligt i tre uger efterfulgt af 20 mg én gang dagligt

b) Enoxaparin i mindst 5 dage, overlappet med og efterfulgt af VKA

* $p < 0,0026$ (non-inferioritet i forhold til en forudspecificeret HR på 2,0); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)

Der blev udført en forudspecificeret samlet analyse af resultaterne fra Einstein DVT- og LE-studierne (se tabel 8).

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

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

a) Rivaroxaban 15 mg to gange dagligt i tre uger efterfulgt af 20 mg én gang dagligt

b) Enoxaparin i mindst 5 dage, overlappende med og efterfulgt af VKA

* $p < 0,0001$ (non-inferioritet i forhold til en forudspecificeret HR på 1,75); HR: 0,886 (0,661 – 1,186)

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

I studiet Einstein Extension (se tabel 9) viste rivaroxaban sig superior sammenlignet med placebo med hensyn til primære og sekundære effektendepunkter. For det primære sikkerhedsendepunkt (større blødninger) var der en ikke-signifikant numerisk højere frekvens af patienter i behandling med rivaroxaban 20 mg én gang dagligt sammenlignet med placebo. Det sekundære sikkerhedsendepunkt (større eller klinisk relevante mindre blødninger) viste højere frekvenser for patienter i behandling med rivaroxaban 20 mg én gang dagligt sammenlignet med placebo.

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

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

a Rivaroxaban 20 mg én gang dagligt

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

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

Tabel 10: Effekt- og sikkerhedsresultater fra Einstein Choice fase III

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

* p < 0,001 (superioritet) rivaroxaban 20 mg én gang dagligt vs. ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,34 (0,20-0,59)

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

+ rivaroxaban 20 mg én gang dagligt vs. ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,44 (0,27-0,71), p = 0,0009 (nominel)

++ rivaroxaban 10 mg én gang dagligt vs. ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,32 (0,18-0,55), p < 0,0001 (nominel)

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

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

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

Pædiatrisk population

Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter

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

EINSTEIN Junior fase III-studiet var et randomiseret, aktivt kontrolleret, åbent, klinisk multicenterstudie hos 500 pædiatriske patienter (fra fødslen til < 18 år) med bekræftet akut VTE. Der var 276 børn i alderen 12 til < 18 år, 101 børn i alderen 6 til < 12 år, 69 børn i alderen 2 til < 6 år og 54 børn i alderen < 2 år.

Indeks-VTE blev klassificeret som enten centralvenekateter-relateret VTE (CVK-VTE, 90/335 patienter i rivaroxaban-gruppen, 37/165 patienter i komparator-gruppen), cerebralvene- og sinustrombose (CVST; 74/335 patienter i rivaroxaban-gruppen, 43/165 patienter i komparator-gruppen), og alle andre, herunder DVT og LE (non-CVK-VTE, 171/335 patienter i rivaroxaban-gruppen, 85/165 patienter i komparator-gruppen). Den mest almindelige præsentation af indekstrombose hos børn i alderen 12 til < 18 år var non-CVK-VTE hos 211 (76,4 %). Hos børn i alderen 6 til < 12 år og i alderen 2 til < 6 år var det CVST hos hhv. 48 (47,5 %) og 35 (50,7 %), og hos børn i alderen < 2 år var det CVK-VTE hos 37 (68,5 %). Der var ingen børn < 6 måneder med CVST i rivaroxaban-gruppen. 22 af patienterne med CVST havde en CNS-infektion (13 patienter hos rivaroxaban-gruppen og 9 patienter hos komparator-gruppen). VTE blev provokeret af vedvarende, forbigående eller både vedvarende og forbigående risikofaktorer hos 438 (87,6 %) børn.

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

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

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

Tabel 11: Virkningsresultater ved slutningen af den primære behandlingsperiode

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

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

Tabel 12: Sikkerhedsresultater ved slutningen af den primære behandlingsperiode

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

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

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

Højrisikopatienter med tredobbelt positiv antifosfolipidsyndrom

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

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

De følgende oplysninger er baseret på data indhentet fra voksne.

Rivaroxaban absorberes hurtigt, og den maksimale koncentration ($C_{\max}$) opnås 2 - 4 timer efter tabletindtagelsen.

Den orale absorption af rivaroxaban er næsten fuldstændig, og den orale biotilgængelighed er høj (80 - 100 %) for 2,5 mg- og 10 mg-tabletten uafhængigt af fastende tilstand eller fødeindtagelse. Indtagelse af mad påvirker ikke rivaroxabans AUC eller $C_{\max}$ efter en 2,5 mg- og 10 mg-dosis.

Som følge af den begrænsede absorption konstateredes en oral biotilgængelighed på 66 % for 20 mg-tabletten under fastende betingelser. Når rivaroxaban 20 mg-tabletter tages sammen med mad, iagttages en forøgelse af middel-AUC på 39 % sammenlignet med tabletindtagelse under fastende betingelser, hvilket er et tegn på næsten fuldstændig absorption og stor oral biotilgængelighed.

Rivaroxaban 15 mg- og 20 mg-tabletter skal tages sammen med mad (se pkt. 4.2).

Rivaroxabans farmakokinetik er tilnærmelsesvis lineær op til omkring 15 mg én gang dagligt i fastende tilstand. Med samtidig fødeindtagelse udviste rivaroxaban 10 mg-, 15 mg- og 20 mg-tabletter proportionalitet med dosis. Ved højere doser rivaroxaban vises en opløsningsbegrænset absorption med faldende biotilgængelighed og faldende absorptionsfrekvens ved øget dosis.

Variationen i rivaroxabans farmakokinetik er moderat med interindividuel variation (variationskoefficient) i intervallet 30-40 %.

Absorptionen af rivaroxaban er afhængig af, hvor det frigøres i mave-tarm-kanalen. Der blev rapporteret en 29 % og 56 % reduktion i AUC og $C_{\max}$, sammenlignet med tabletten, når rivaroxaban-granulat frigøres i den proksimale tyndtarm. Eksponeringen reduceres ydeligere, når rivaroxaban frigøres i den distale tyndtarm, eller ascenderende kolon. Derfor bør administration af rivaroxaban distalt for mavesækken undgås, da dette kan medføre reduceret absorption og relateret rivaroxaban-eksponering.

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

Pædiatrisk population

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

Rivaroxaban 20 mg tabletter skal tages, når børnene makes eller indtager mad (se pkt. 4.2).

Fordeling

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

Pædiatrisk population

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

Biotransformation og elimination

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

Pædiatrisk population

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

Særlige populationer

Køn

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

Ældre population

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

Forskellige vægtkategorier

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

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

Interetniske forskelle

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

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

Nedsat leverfunktion

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

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

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

Der foreligger ingen kliniske data for børn med nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Hos voksne sås en stigning i eksponeringen for rivaroxaban, der var korreleret med reduktionen i nyrefunktionen. Dette blev vurderet ved målinger af patienternes kreatininclearance. Hos personer med mild (kreatininclearance 50 - 80 ml/min), moderat (kreatininclearance 30 - 49 ml/min) og svært (kreatininclearance 15 - 29 ml/min) nedsat nyrefunktion sås der en stigning i plasmakoncentrationerne af rivaroxaban (AUC) på henholdsvis 1,4, 1,5 og 1,6 gange. Tilsvarende stigninger i de farmakodynamiske effekter var mere udtalte. Hos personer med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion var den samlede hæmning af faktor Xa-aktiviteten øget med en faktor på henholdsvis 1,5, 1,9 og 2,0 sammenlignet med raske frivillige. PT-forlængelsen steg ligeledes med en faktor på henholdsvis 1,3, 2,2 og 2,4. Der foreligger ingen data om patienter med kreatininclearance på < 15 ml/min.

På grund af rivaroxabans høje plasmaproteinbinding forventes det ikke, at lægemidlet er dialyserbart. Rivaroxaban bør ikke anvendes til patienter med en kreatininclearance på < 15 ml/min. Xarelto skal bruges med forsigtighed til patienter med en kreatininclearance på 15 - 29 ml/min (se pkt. 4.4).

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

Farmakokinetiske data for patienter

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

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

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

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

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

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

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

Pædiatrisk population

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

5.3 Non-klinske sikkerhedsdata

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

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

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose
Natriumcroscarmellose
Lactosemonohydrat
Hypromellose (2910)
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Filmovertræk

Macrogol (3350)
Hypromellose (2910)
Titandioxid (E 171)
Rød jernoxid (E 172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Knuste tabletter

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

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Æsker indeholdende 10, 14, 28 eller 98 filmovertrukne tabletter i PP/aluminiumsfolieblister.

Æsker indeholdende 10 × 1 eller 100 × 1 filmovertrukne tabletter i PP/aluminiumsfolie perforerede enkelt-dosisblister

Multipakninger indeholdende 10 pakker med 10 x 1 (100 filmovertrukne tabletter) i PP/aluminiumsfolie perforerede enkelt-dosisblister.

Æsker indeholdende 14 filmovertrukne tabletter i PVC/PVDC/aluminiumsfolieblister.

Plastbeholder (HDPE) med PP-skruelåg (polypropylen), der indeholder 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Knusning af tabletter

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

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

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039, EU/1/08/472/049.

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 30. september 2008
Dato for seneste fornyelse: 22. maj 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

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

Startpakning

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xarelto 15 mg filmoovertrukne tabletter

Xarelto 20 mg filmoovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver 15 mg filmoovertrukket tablet indeholder 15 mg rivaroxaban.

Hver 20 mg filmoovertrukket tablet indeholder 20 mg rivaroxaban.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 15 mg filmoovertrukket tablet indeholder 24,13 mg lactose (som monohydrat), se pkt. 4.4.

Hver 20 mg filmoovertrukket tablet indeholder 21,76 mg lactose (som monohydrat), se pkt. 4.4.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmoovertrukket tablet (tablet)

15 mg filmoovertrukket tablet: Røde, runde bikonvekse tabletter (6 mm diameter, 9 mm krumningsradius) mærket med et Bayer-kors på den ene side og "15" samt en trekant på den anden side.

20 mg filmoovertrukket tablet: Rødbrune, runde bikonvekse tabletter (6 mm diameter, 9 mm krumningsradius) mærket med et Bayer-kors på den ene side og "20" samt en trekant på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

4.2 Dosering og administration

Dosering

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

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

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

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

behandling med Xarelto 10 mg én gang dagligt, bør en dosis med Xarelto 20 mg én gang dagligt overvejes.

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

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

Den 4-ugers Xarelto-startpakning er til patienter, der skifter fra 15 mg to gange dagligt til 20 mg én gang dagligt fra dag 22 og frem (se pkt. 6.5).

For patienter med moderat eller alvorligt nedsat nyrefunktion, hvor der er truffet beslutning om at give 15 mg én gang dagligt fra dag 22 og frem, er andre pakningsstørrelser der kun indeholder 15 mg filmovertrukne tabletter, tilgængelige (se doseringsinstruktionerne i punktet "Særlige populationer" nedenfor).

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

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

Skift fra vitamin K-antagonister (VKA) til Xarelto

For patienter, der behandles for DVT, LE og forebyggelse af recidiv, skal VKA-behandlingen seponeres, og Xarelto-behandlingen indledes, så snart INR (International Normalised Ratio) $\leq 2,5$. Ved skift af patienter fra VKA til Xarelto vil der optræde en falsk stigning i INR-værdien efter indtagelse af Xarelto. INR er ikke et pålideligt mål for Xareltos antikoagulerende aktivitet og bør derfor ikke benyttes (se pkt. 4.5).

Skift fra Xarelto til vitamin K-antagonister (VKA)

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

Hos patienter, der skifter fra Xarelto til VKA, skal VKA gives sideløbende, indtil $INR \geq 2,0$. I de første to dage af skifteperioden skal standard-initialdosis af VKA benyttes, hvorefter VKA doseres ud fra INR-målinger. I den periode, hvor patienten tager både Xarelto og VKA, bør INR tidligst måles 24 timer efter den seneste dosis Xarelto, men før den næste dosis. 24 timer efter seponering af Xarelto er det atter muligt at foretage pålidelige INR-målinger (se pkt. 4.5 og 5.2).

Skift fra parenterale antikoagulantia til Xarelto

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

Skift fra Xarelto til parenterale antikoagulantia

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

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

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

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

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

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

Nedsat leverfunktion

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

Ældre population

Ingen dosisjustering (se pkt. 5.2)

Legemsvægt

Ingen dosisjustering (se pkt. 5.2)

Køn

Ingen dosisjustering (se pkt. 5.2)

Pædiatrisk population

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

Administration

Xarelto er til oral anvendelse.

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

Knusning af tabletter

Til patienter, der ikke er i stand til at sluge hele tabletter, kan Xarelto-tabletten administreres oralt ved at knuse tabletten og blande den med vand eller æblemos umiddelbart før indtagelse. Administration af knuste Xarelto 15 mg eller 20 mg filmovertrukne tabletter skal straks efterfølges af mad.

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

4.3 Kontraindikationer

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

Aktiv, klinisk signifikant blødning.

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

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

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

Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sædvanlig klinisk antikoagulationsovervågning anbefales i hele behandlingsperioden.

Blødningsrisiko

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

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

Flere patientgrupper har, som beskrevet nedenfor, øget risiko for blødning. Disse patienter skal omhyggeligt overvåges for tegn og symptomer på blødningskomplikationer og anæmi efter indledning af behandlingen (se pkt. 4.8).

Ethvert fald i hæmoglobin eller blodtryk bør medføre søgning efter blødningskilde.

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

Nedsat nyrefunktion

Hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) kan plasmakoncentrationerne af rivaroxaban være signifikant forhøjet (i gennemsnit 1,6 gange), hvilket kan medføre en øget blødningsrisiko. Xarelto skal bruges med forsigtighed til patienter med en kreatininclearance på 15 - 29 ml/min. Xarelto bør ikke anvendes til patienter med kreatininclearance < 15 ml/min (se pkt. 4.2 og 5.2).

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

Interaktion med andre lægemidler

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

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

Andre risikofaktorer for blødning

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

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

Patienter med cancer

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

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

Patienter med kunstige hjerteklapper

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

Patienter med antifosfolipidsyndrom

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

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

Xarelto anbefales ikke som alternativ til ufraktioneret heparin til patienter med lungeemboli, som er hæmodynamisk ustabile, eller som kan få behov for trombolyse eller lungeembolektomi, da Xareltos sikkerhed og virkning ikke er klarlagt i disse kliniske situationer.

Spinal/epiduralanæstesi eller -punktur

I forbindelse med neuraksial anæstesi (spinal/epiduralanæstesi) eller spinal/epiduralpunktur, har patienter, som får antitrombotika til forebyggelse af tromboemboliske komplikationer, risiko for at udvikle epiduralt eller spinalt hæmatom, hvilket kan føre til langvarig eller permanent paralyse. Risikoen for disse hændelser kan stige ved postoperativ brug af permanent epiduralkateter eller samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen. Risikoen kan også stige ved traumatisk eller gentagen epidural- eller spinalpunktur. Patienten skal overvåges hyppigt for symptomer på neurologisk svækkelse (f.eks. følelsesløshed eller svaghed i benene og afførings- eller vandladningsforstyrrelser). Hvis der bemærkes neurologisk svækkelse, skal der øjeblikkeligt stilles en diagnose og iværksættes behandling. Før neuraksial intervention skal lægen afveje de mulige fordele med risikoen hos patienter, der får antikoagulantia, og hos patienter, der skal have antikoagulantia til tromboprophylakse. Der er ingen klinisk erfaring med anvendelse af 15 mg eller 20 mg rivaroxaban i disse situationer.

For at reducere den potentielle blødningsrisiko ved neuraksial (epidural/spinal) anæstesi eller spinalpunktur hos patienter i behandling med rivaroxaban bør rivaroxabans farmakokinetiske profil tages i betragtning. Det er bedst at indsætte eller fjerne et epiduralkateter eller udføre lumbalpunktur, når den antikoagulerende virkning af rivaroxaban vurderes til at være lav. Det vides imidlertid ikke præcist hvornår en tilstrækkelig lav antikoagulerende virkning nås hos den enkelte patient. Ved fjernelse af et epiduralkateter skal der, ud fra de generelle farmakokinetiske karakteristika, gå mindst to gange halveringstiden efter sidste administration af rivaroxaban, dvs. mindst 18 timer for unge patienter og 26 timer for ældre patienter (se pkt. 5.2). Efter fjernelse af katetret skal der gå mindst 6 timer, før den næste rivaroxaban-dosis administreres. Hvis traumatisk punktur forekommer, skal indtagelse af rivaroxaban udskydes i 24 timer.

Dosisanbefaling før og efter invasive indgreb og kirurgi

Såfremt der er behov for invasive indgreb eller kirurgi, skal Xarelto 15 mg /Xarelto 20 mg så vidt muligt seponeres mindst 24 timer før indgrebet baseret på den behandlende læges kliniske vurdering. Såfremt indgrebet ikke kan udskydes, må den øgede blødningsrisiko afvejes mod behovet for hurtig intervention.

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

Ældre population

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

Dermatologiske reaktioner

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

Oplysninger om hjælpestofferne

Xarelto indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvet galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption. Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

CYP3A4- og P-gp-hæmmere

Samtidig indtagelse af rivaroxaban og ketoconazol (400 mg én gang dagligt) eller ritonavir (600 mg to gange dagligt) førte til en stigning på 2,6 gange/2,5 gange i det gennemsnitlige AUC for rivaroxaban og en stigning på 1,7 gange/1,6 gange i den gennemsnitlige C_{max} for rivaroxaban med en signifikant

stigning i de farmakodynamiske effekter, der kan medføre øget risiko for blødning. Xarelto bør derfor ikke anvendes til patienter, der får samtidig systemisk behandling med azolantimykotika som f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol og posaconazol eller hiv-proteasehæmmere. Disse aktive stoffer er stærke hæmmere af både CYP3A4 og P-gp (se pkt. 4.4).

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

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

Hos personer med let nedsat nyrefunktion medførte erythromycin (500 mg tre gange dagligt) en 1,8 gange forhøjelse i gennemsnitlig rivaroxaban-AUC og en 1,6 gange forhøjelse i C_{max} sammenlignet med personer med let nedsat nyrefunktion, sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Hos personer med moderat nedsat nyrefunktion medførte erythromycin en 2,0 gange forhøjelse i gennemsnitlig rivaroxaban-AUC og en 1,6 gange forhøjelse i C_{max} , sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Virkningen af erythromycin og virkningen af nedsat nyrefunktion er additive (se pkt. 4.4).

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

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

Antikoagulantia

Efter kombineret indtagelse af enoxaparin (enkeltdosis på 40 mg) og rivaroxaban (enkeltdosis på 10 mg) blev der observeret en additiv indvirkning på anti-faktor Xa-aktiviteten uden yderligere indvirkning på koagulationsparametrene (PT, aPTT). Enoxaparin påvirkede ikke rivaroxabans farmakokinetik.

På grund af den øgede blødningsrisiko skal der udvises forsigtighed hos patienter, der får samtidig behandling med andre antikoagulantia (se pkt. 4.3 og 4.4).

NSAID'er/trombocytaggregationshæmmere

Der blev ikke observeret en klinisk relevant forlængelse af blødningstiden efter samtidig indtagelse af rivaroxaban (15 mg) og 500 mg naproxen. Hos nogle patienter kan der dog opstå en mere udtalt farmakodynamisk respons.

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig indtagelse af rivaroxaban og 500 mg acetylsalicylsyre.

Der sås ingen farmakokinetisk interaktion mellem rivaroxaban (15 mg) og clopidogrel (initialdosis på 300 mg efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 75 mg), men hos en undergruppe af patienter blev der observeret en relevant forlængelse af blødningstiden, der ikke var korreleret med trombocytaggregation, P-selektin eller GPIIb-/IIIa-receptorniveauerne.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der får samtidig behandling med NSAID'er (herunder acetylsalicylsyre) og trombocytaggregationshæmmere, da disse lægemidler typisk øger blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

SSRI-/SNRI-præparater

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

Warfarin

Skift af patienter fra vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0-3,0) til rivaroxaban (20 mg) eller fra rivaroxaban (20 mg) til warfarin (INR 2,0-3,0) øgede protrombintiden/INR (Neoplastin) mere end additivt (der kan forekomme individuelle INR-værdier på op til 12), hvorimod virkningerne på aPTT, hæmning af faktor Xa-aktiviteten og endogent trombinpotentiale var additive.

Såfremt den farmakodynamiske virkning af rivaroxaban ønskes undersøgt i skifteperioden, kan anti-faktor Xa-aktiviteten, PiCT og Heptest benyttes, idet disse test ikke påvirkes af warfarin. På dag 4 efter sidste dosis warfarin afspejler samtlige test (herunder PT, aPTT, hæmning af faktor Xa-aktivitet og ETP) kun effekten af rivaroxaban.

Såfremt den farmakodynamiske virkning af warfarin ønskes undersøgt i skifteperioden, kan INR-måling benyttes ved rivaroxabans C_{dal} (24 timer efter seneste indtagelse af rivaroxaban), idet denne test på dette tidspunkt påvirkes minimalt af rivaroxaban.

Der er ikke iagttaget nogen farmakokinetisk interaktion mellem warfarin og rivaroxaban.

CYP3A4-induktorer

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

Anden samtidig behandling

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

Laboratorieparametre

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

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Der er ikke foretaget specifikke studier hos mennesker for at evaluere virkningen på fertiliteten. I et fertilitetsstudie hos han- og hunrotter sås ingen virkninger (se pkt. 5.3).

Graviditet

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

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

Amning

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

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

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

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

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

Indikation	Antal patienter*	Total daglig dosis	Maksimal varighed af behandlingen
Forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter, der gennemgår planlagt hofteleds- eller knæledsalloplastik	6.097	10 mg	39 dage
Forebyggelse af VTE hos medicinsk syge patienter	3.997	10 mg	39 dage
Behandling af dyb venetrombose (DVT), LE og forebyggelse af recidiv	6.790	Dag 1-21: 30 mg Fra og med dag 22: 20 mg Efter mindst 6 måneder: 10 mg eller 20 mg	21 måneder
Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos spædbørn født til terminen og børn i alderen under 18 år, efter standard antikoagulerende behandling blev påbegyndt	329	Legemsvægtjusteret dosis til at opnå en eksponering, der svarer til eksponeringen hos voksne behandlet mod DVT med 20 mg rivaroxaban én gang dagligt	12 måneder
Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren	7.750	20 mg	41 måneder
Forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos patienter efter et akut koronarsyndrom (AKS)	10.225	Henholdsvis 5 mg eller 10 mg administreret sammen med enten acetylsalicylsyre eller acetylsalicylsyre plus clopidogrel eller ticlopidin	31 måneder
Forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos patienter med koronararteriesygdom (CAD) /perifer arteriesygdom (PAD)	18.244	5 mg administreret sammen med ASA eller 10 mg alene	47 måneder
	3.256**	5 mg administreret sammen med ASA	42 måneder

* Patienter, der har fået mindst én dosis rivaroxaban

** Fra VOYAGER PAD-studiet

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

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

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

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

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

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

Fra VOYAGER PAD-studiet

Oversigt over bivirkninger i tabelform

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

Hyppighed defineres som:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

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

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

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

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

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

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

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

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

A Iagttaget ved forebyggelse af VTE hos voksne patienter, som gennemgår elektiv hofte- eller knæledsalloplastik.

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

C Iagttaget som ikke almindelig ved forebyggelse af aterotrombotiske hændelser efter akut koronarsyndrom (efter perkutan koronar intervention).

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

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

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

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

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

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er indberettet sjældne tilfælde af overdosering på op til 1.960 mg. I tilfælde af overdosering, skal patienten observeres tæt for blødningskomplikationer eller andre bivirkninger (se pkt. "Behandling af blødning"). Den begrænsede absorption forventes at medføre en *ceiling*-effekt uden yderligere stigning i den gennemsnitlige plasmakoncentration ved supratherapeutiske doser på 50 mg rivaroxaban eller højere.

Der findes en specifik antidot (andexanet alfa), der antagoniserer rivaroxabans farmakodynamiske virkning (se produktresuméet for andexanet alfa). Ved overdosering med rivaroxaban kan det overvejes at bruge aktivt kul til at reducere absorptionen.

Behandling af blødning

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

Rivaroxaban har en halveringstid på ca. 5-13 timer (se pkt. 5.2). Behandlingen tilpasses individuelt efter blødningens sværhedsgrad og sted. Hensigtsmæssig symptomatisk behandling kan benyttes efter behov som f.eks. mekanisk kompression (f.eks. for svær epistaxis), kirurgisk hæmostase med blodstandsende indgreb, væskesubstitution og hæmodynamisk understøttelse, blodprodukter (pakkede røde blodlegemer eller frisk frosset plasma afhængigt af den tilknyttede anæmi eller koagulopati) eller blodplader.

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

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

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamisk virkning

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

Hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren i behandling med rivaroxaban for forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli var 5/95-percentilerne for PT (Neoplastin) 1 - 4 timer efter tabletindtagelse (dvs. på tidspunktet for maksimal effekt) hos patienter behandlet med 20 mg én gang dagligt fra 14-40 sek., og hos patienter med moderat nyreinsufficiens behandlet med 15 mg én gang dagligt fra 10-50 sek. Ved dalniveau (16 - 36 timer efter tabletindtagelse) var 5/95 percentilerne hos patienter behandlet med 20 mg én gang dagligt fra 12-26 sek., og hos patienter med moderat nyreinsufficiens behandlet med 15 mg én gang dagligt fra 12-26 sek.

I et klinisk farmakologisk studie af ophævelse af rivaroxabans farmakodynamiske egenskaber hos raske voksne forsøgspersoner (n = 22) undersøgte man virkningerne af enkeltdoser (50 IE/kg) af to forskellige typer PCC, en 3-faktor PCC (faktor II, IX og X) og en 4-faktor PCC (faktor II, VII, IX og X). 3-faktor PCC'en reducerede middelværdierne af neoplastin-PT med ca. 1,0 sekund inden for 30 minutter sammenlignet med reduktioner på ca. 3,5 sekunder observeret med 4-faktor PCC'en. Til gengæld havde 3-faktor PCC'en en større og hurtigere samlet effekt på ophævelse af ændringer i endogen trombingenerering end 4-faktor PCC'en (se pkt. 4.9).

Den aktiverede partielle tromboplastintid (aPTT) og Heptest forlænges også i forhold til dosis, men de anbefales ikke til vurdering af rivaroxabans farmakodynamiske effekt. Det er ikke nødvendigt at overvåge koagulationsparametrene under behandling med rivaroxaban som klinisk rutine. Hvis det imidlertid er klinisk indiceret, kan rivaroxaban-niveauerne måles ved kalibrerede kvantitative anti-faktor Xa-test (se pkt. 5.2).

Klinisk virkning og sikkerhed

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

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

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

foruddefineret samlet analyse af Einstein DVT og Einstein LE-studierne. Den samlede kombinerede behandlingsvarighed i alle studier var op til 21 måneder.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

a) Rivaroxaban 15 mg to gange dagligt i tre uger efterfulgt af 20 mg én gang dagligt

b) Enoxaparin i mindst 5 dage overlappet med og efterfulgt af VKA

* $p < 0,0001$ (non-inferioritet i forhold til en forudspecificeret HR på 2,0); HR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p=0,076$ (superioritet)

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

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

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

Studiepopulation	4.832 patienter med akut symptomatisk LE	
Terapeutisk dosis og varighed	Rivaroxaban^{a)} 3, 6 eller 12 måneder N=2.419	Enoxaparin/VKA^{b)} 3, 6 eller 12 måneder N=2.413
Symptomatisk recidiverende VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symptomatisk recidiverende LE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symptomatisk recidiverende DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symptomatisk LE og DVT	0	2 ($< 0,1$ %)
Dødelig LE/Død, hvor LE ikke kan udelukkes	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Større eller mindre klinisk relevant blødning	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Større blødning	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Rivaroxaban 15 mg to gange dagligt i tre uger efterfulgt af 20 mg én gang dagligt

b) Enoxaparin i mindst 5 dage, overlappet med og efterfulgt af VKA

* $p < 0,0026$ (non-inferioritet i forhold til en forudspecificeret HR på 2,0); HR: 1,123 (0,749 – 1,684)

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

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

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

a) Rivaroxaban 15 mg to gange dagligt i tre uger efterfulgt af 20 mg én gang dagligt

b) Enoxaparin i mindst 5 dage, overlappende med og efterfulgt af VKA

* $p < 0,0001$ (non-inferioritet i forhold til en forudspecificeret HR på 1,75); HR: 0,886 (0,661 – 1,186)

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

I studiet Einstein Extension (se tabel 7) viste rivaroxaban sig superior sammenlignet med placebo med hensyn til primære og sekundære effektendepunkter. For det primære sikkerhedsendepunkt (større blødninger) var der en ikke-signifikant numerisk højere frekvens af patienter i behandling med rivaroxaban 20 mg én gang dagligt sammenlignet med placebo. Det sekundære sikkerhedsendepunkt (større eller klinisk relevante mindre blødninger) viste højere frekvenser for patienter i behandling med rivaroxaban 20 mg én gang dagligt sammenlignet med placebo.

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

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

a Rivaroxaban 20 mg én gang dagligt

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

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

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

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

* $p < 0,001$ (superioritet) rivaroxaban 20 mg én gang dagligt vs. ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,34 (0,20 - 0,59)

** $p < 0,001$ (superioritet) rivaroxaban 10 mg én gang dagligt vs. ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,26 (0,14 - 0,47)

+ Rivaroxaban 20 mg én gang dagligt vs. ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,44 (0,27 - 0,71), $p = 0,0009$ (nominel)

++ Rivaroxaban 10 mg én gang dagligt vs. ASA 100 mg én gang dagligt; HR = 0,32 (0,18 - 0,55), $p < 0,0001$ (nominel)

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

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

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

Højrisikopatienter med tredobbel positiv antifosfolipidsyndrom

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

Pædiatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Rivaroxaban absorberes hurtigt, og den maksimale koncentration (C_{max}) opnås 2 - 4 timer efter tabletindtagelsen.

Den orale absorption af rivaroxaban er næsten fuldstændig, og den orale biotilgængelighed er høj (80-100 %) for 2,5 mg- og 10 mg-tabletten uafhængigt af fastende tilstand eller fødeindtagelse. Indtagelse af mad påvirker ikke rivaroxabans AUC eller C_{max} efter en 2,5 mg- og 10 mg-dosis.

Som følge af den begrænsede absorption konstateredes en oral biotilgængelighed på 66 % for 20 mg-tabletten under fastende betingelser. Når rivaroxaban 20 mg-tabletter tages sammen med mad, iagttages en forøgelse af middel-AUC på 39 % sammenlignet med tabletindtagelse under fastende betingelser, hvilket er et tegn på næsten fuldstændig absorption og stor oral biotilgængelighed.

Rivaroxaban 15 mg- og 20 mg-tabletter skal tages sammen med mad (se pkt. 4.2).

Rivaroxabans farmakokinetik er tilnærmelsesvis lineær op til omkring 15 mg én gang dagligt i fastende tilstand. Med samtidig fødeindtagelse udviste rivaroxaban 10 mg-, 15 mg- og 20 mg-tabletter proportionalitet med dosis. Ved højere doser rivaroxaban vises en opløsningsbegrænset absorption med faldende biotilgængelighed og faldende absorptionsfrekvens ved øget dosis.

Variationen i rivaroxabans farmakokinetik er moderat med interindividuel variation (variationskoefficient) i intervallet 30-40 %.

Absorptionen af rivaroxaban er afhængig af, hvor det frigøres i mave-tarm-kanalen. Der blev rapporteret en 29 % og 56 % reduktion i AUC og C_{max} , sammenlignet med tabletten, når rivaroxaban-granulat frigøres i den proksimale tyndtarm. Eksponeringen reduceres ydeligere, når rivaroxaban frigøres i den distale tyndtarm, eller ascenderende kolon. Derfor bør administration af rivaroxaban distalt for mavesækken undgås, da dette kan medføre reduceret absorption og relateret rivaroxaban-eksponering.

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

Fordeling

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

Biotransformation og elimination

Ca. 2/3 af den administrerede rivaroxabandosis nedbrydes ved metabolisering, hvoraf halvdelen udskilles med urinen og den anden halvdel med fæces. Den sidste tredjedel af den administrerede dosis udskilles uændret i urinen, fortrinsvis via aktiv renal sekretion.

Rivaroxaban metaboliseres via CYP3A4, CYP2J2 og CYP-uafhængige mekanismer.

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

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

Særlige populationer

Køn

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

Ældre population

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

Forskellige vægtkategorier

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

Interetniske forskelle

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

Nedsat leverfunktion

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

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

Rivaroxaban er kontraindiceret hos patienter med leversygdom, der er forbundet med koagulationsdefekt og en klinisk relevant blødningsrisiko, herunder cirrosepatienter med Child-Pugh B og C (se pkt. 4.3).

Nedsat nyrefunktion

Der sås en stigning i eksponeringen for rivaroxaban, der var korreleret med reduktionen i nyrefunktionen. Dette blev vurderet ved målinger af patienternes kreatininclearance. Hos personer med mild (kreatininclearance 50-80 ml/min), moderat (kreatininclearance 30-49 ml/min) og svær (kreatininclearance 15-29 ml/min) nedsat nyrefunktion sås der en stigning i plasmakoncentrationerne

På grund af rivaroxabans høje plasmaproteinbinding forventes det ikke, at lægemidlet er dialyserbart. Rivaroxaban bør ikke anvendes til patienter med en kreatininclearance på < 15 ml/min. Xarelto skal bruges med forsigtighed til patienter med en kreatininclearance på 15-29 ml/min (se pkt. 4.4).

Hos patienter, der fik rivaroxaban 20 mg én gang dagligt til behandling af akut dyb venetrombose (DVT), var den geometriske middelkoncentration (90 % *prediction*-interval) 2 - 4 timer og ca. 24 timer efter administration henholdsvis 215 (22 – 535) og 32 (6 – 239) mikrog/l, hvilket stort set svarer til maksimums- og minimumskoncentrationerne i doseringsintervallet.

Det farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold (PK/PD) mellem rivaroxabans plasmakoncentrationer og forskellige PD-endepunkter (faktor Xa-hæmning, PT, aPTT, Heptest) er blevet evalueret efter indgivelse i et bredt dosisinterval (5 - 30 mg to gange dagligt). Forholdet mellem koncentrationen af rivaroxaban og faktor Xa-aktiviteten blev bedst beskrevet af en E_{max}-model. Den lineære interceptmodel beskrev generelt data bedre for PT. Hældningen varierede betydeligt afhængig af de forskellige anvendte PT-reagenser. Når der blev anvendt Neoplastin PT, var baseline PT omkring 13 s og hældningen var omkring 3 - 4s/(100 mikrog/l). Resultaterne af PK/PD-analyserne i fase II og III var konsistente med de data, der blev fundet hos raske forsøgspersoner.

Xarelto startpakning er specifikt beregnet til behandling af voksne patienter, og er ikke passende til pædiatriske patienter.

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologis, toksicitet efter en enkeltdosis, fototoksicitet, genotoksicitet, karcinogenicitet og juvenil toksicitet.

Der sås ingen virkning på fertiliteten hos han- eller hunrotter. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet, der er relateret til rivaroxabans farmakologiske virkningsmekanisme (f.eks. blødningskomplikationer). Embryo-føtal-toksicitet (post-implantationstab, forsinket/progressiv knogledannelse, hepatiske multiple svagt farvede pletter) og et øget antal tilfælde af almindelige misdannelser samt ændringer i placenta blev set ved klinisk relevante plasmakoncentrationer. I et præ- og postnatalt studie i rotter blev der set nedsat levedygtighed hos afkommet ved doser, der var toksiske for moderdyrene.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose
Natriumcroscarmellose
Lactosemonohydrat
Hypromellose (2910)
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Filmovertæk

Macrogol (3350)
Hypromellose (2910)
Titandioxid (E 171)
Rød jernoxid (E 172)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Knuste tabletter

Knuste rivaroxaban-tabletter er stabile i vand og i æblemos i op til 4 timer.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Startpakning til de første 4 ugers behandling:
Omslag indeholdende 49 filmovertrukne tabletter i PP/aluminiumsfolieblistre.
42 filmovertrukne tabletter af 15 mg og 7 filmovertrukne tabletter af 20 mg.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Knusning af tabletter

Rivaroxaban-tabletterne kan knuses og suspenderes i 50 ml vand og administreres via en nasogastrisk sonde eller anden ernæringssonde til ventriklen, efter korrekt placering af sonden i maven er blevet bekræftet. Derefter skal sonden skylles med vand. Da absorption af rivaroxaban afhænger af frigivelsesstedet for det aktive stof, bør administration af rivaroxaban distalt for mavesækken undgås, da det kan føre til en nedsat absorption og dermed en nedsat eksponering for det aktive stof. Efter administration af en knust tablet med rivaroxaban 15 mg eller 20 mg, skal dosis straks følges af enteral ernæring.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen

Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/472/040.

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 30. september 2008

Dato for seneste fornyelse: 22. maj 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xarelto 1 mg/ml granulat til oral suspension

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Granulatet indeholder 19,7 mg rivaroxaban pr. gram.
Hver flaske indeholder 51,7 mg rivaroxaban eller 103,4 mg rivaroxaban.
Efter rekonstitution indeholder den orale suspension 1 mg rivaroxaban pr. ml.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver ml rekonstitueret oral suspension indeholder 1,8 mg natriumbenzoat (E 211), se pkt. 4.4.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Granulat til oral suspension
Hvidt granulat

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af venøs tromboemboli (VTE) og forebyggelse af recidiverende VTE hos nyfødte født til terminen, spædbørn og småbørn, børn og unge i alderen under 18 år efter mindst 5 dage med indledende parenteral antikoagulationsbehandling.

4.2 Dosering og administration

Dosering

Dosis og hyppighed af administration bestemmes på basis af legemsvægten (se tabel 1).

Tabel 1: Anbefalet dosis for Xarelto hos pædiatriske patienter fra spædbørn født til terminen (efter mindst 10 dages oral ernæring og som vejer mindst 2,6 kg) til børn under 18 år

Legemsvægt [kg]		Doseringsregime Dosis rivaroxaban			Total daglig dosis	Passende blå sprøjte
		(1 mg rivaroxaban svarer til 1 ml af suspensionen)				
Min	Maks	én gang dagligt	2 gange dagligt	3 gange dagligt		
2,6	< 3			0,8 mg	2,4 mg	1 ml
3	< 4			0,9 mg	2,7 mg	1 ml
4	< 5			1,4 mg	4,2 mg	5 ml
5	< 7			1,6 mg	4,8 mg	5 ml
7	< 8			1,8 mg	5,4 mg	5 ml
8	< 9			2,4 mg	7,2 mg	5 ml
9	< 10			2,8 mg	8,4 mg	5 ml
10	< 12			3,0 mg	9,0 mg	5 ml
12	< 30	5 mg			10 mg	5 ml eller 10 ml
30	< 50	15 mg			15 mg	10 ml
≥ 50		20 mg			20 mg	10 ml

Barnets vægt skal overvåges, og dosis gennemgås regelmæssigt, især hos børn under 12 kg. Dette er for at sikre, at den terapeutiske dosis opretholdes. Dosisjusteringer bør kun foretages ved ændringer i kropsvægt.

Doseringshyppighed:

- *For doseringsregime én gang dagligt*
Doserne skal tages med ca. 24 timers mellemrum.
- *For doseringsregime 2 gange dagligt*
Doserne skal tages med ca. 12 timers mellemrum.
- *For doseringsregime 3 gange dagligt*
Doserne skal tages med ca. 8 timers mellemrum.

For patienter med en legemsvægt på mindst 2,6 kg til under 30 kg må der kun anvendes den orale suspension. Xarelto-tabletterne må ikke deles i et forsøg på at få doser til børn med en legemsvægt på under 30 kg.

For patienter med en legemsvægt på mindst 30 kg kan der administreres Xarelto oral suspension tablet én gang dagligt.

Xarelto oral suspension leveres med enten 1 ml eller 5 ml og 10 ml blå sprøjter (oral doseringssprøjte) med tilhørende adapter. For at sikre en nøjagtig dosering, anbefales det at anvende de blåsprøjter på følgende måde (se tabel 1):

- 1 ml oral blå sprøjte (med 0,1 ml inddelinger) til patienter, der vejer under 4 kg
- 5 ml blå sprøjte (med 0,2 ml inddelinger) til patienter, der vejer fra 4 kg op til under 30 kg
- 10 ml blå sprøjte (med 0,5 ml inddelinger) til patienter, der vejer 12 kg eller derover

For patienter, der vejer 12 kg op til under 30 kg, kan der enten anvendes 5 ml eller 10 ml blå sprøjter. Det anbefales, at sundhedspersoner rådgiver patienten eller omsorgspersoner, om hvilken blå sprøjte der skal bruges for at sikre, at den korrekte dosis indgives.

Brugsanvisningen leveres med lægemidlet.

Initiering af behandlingen

- *Pædiatriske patienter fra nyfødte født til terminen til under 6 måneder*

Behandlingen af pædiatriske patienter fra nyfødte født til terminen til under 6 måneder, som blev født efter mindst 37 gestationsuger, vejer mindst 2,6 kg og har fået mindst 10 dages oral ernæring, skal påbegyndes efter mindst 5 dages indledende parenteral antikoagulationsbehandling (se pkt. 4.4 og 5.1). Xarelto doseres ud fra legemsvægten ved at anvende formuleringen med oral suspension (se tabel 1).

- *Pædiatriske patienter fra 6 måneder til under 18 år*
Behandling af pædiatriske patienter fra 6 måneder til under 18 år skal påbegyndes efter mindst 5 dages indledende parenteral antikoagulationsbehandling (se pkt. 5.1). Xarelto doseres ud fra legemsvægten (se tabel 1).

Behandlingsvarighed

- *Alle børn, undtagen børn under 2 år med kateterrelateret trombose*
Behandlingen skal fortsættes i mindst 3 måneder. Behandlingen kan forlænges op til 12 måneder, når det er klinisk indiceret. Der foreligger ingen data hos børn til at understøtte en dosisreduktion efter 6 måneders behandling. Benefit/risk-forholdet ved fortsat behandling efter 3 måneder skal vurderes individuelt, under hensyntagen til risikoen for recidiverende trombose vs. den mulige blødningsrisiko.
- *Børn under 2 år med kateterrelateret trombose*
Behandlingen skal fortsættes i mindst 1 måned. Behandlingen kan forlænges op til 3 måneder, når det er klinisk indiceret. Benefit/risk-forholdet ved fortsat behandling efter 1 måned skal vurderes individuelt, under hensyntagen til risikoen for recidiverende trombose vs. den mulige blødningsrisiko.

Glemte doser

- *Behandlingsregime én gang dagligt*
Hvis der tages en dosis én gang dagligt, skal den glemte dosis tages snarest muligt efter det bemærkes, men kun indenfor den samme dag. Hvis det ikke er muligt, skal patienten springe den glemte dosis over, og fortsætte med den næste dosis som ordineret. Patienten må ikke tage 2 doser som erstatning for den glemte dosis.
- *Behandlingsregime to gange dagligt*
Hvis der tages en dosis to gange dagligt, skal en glemt morgendosis tages snarest muligt efter det bemærkes, og den kan tages sammen med aftendosen. En glemt aftendosis kan kun tages den samme aften, patienten må ikke tage 2 doser den næste morgen.
- *Program med behandling tre gange dagligt*
Hvis der tages en dosis tre gange dagligt, skal administrationsplanen med ca. 8 timers intervaller blot genoptages ved den næste planlagte dosis, uden at kompensere for den glemte dosis.

Den følgende dag skal barnet fortsætte med det planlagte behandlingsregimedoseret én, to eller tre gange dagligt.

Skift fra parenterale antikoagulantia til Xarelto

For patienter, der aktuelt tager et parenteralt antikoagulans, skal Xarelto startes op 0 - 2 timer før det tidspunkt, hvor den næste planlagte administration af det parenterale lægemiddel (f.eks. lavmolekylært heparin, LMH) skulle have fundet sted, eller på tidspunktet for seponering af et kontinuerligt administreret parenteralt lægemiddel (f.eks. intravenøs ufraktioneret heparin).

Skift fra Xarelto til parenterale antikoagulantia

Xarelto seponeres, og den første dosis af det parenterale antikoagulans administreres på tidspunktet for næste planlagte administration af Xarelto.

Skift fra vitamin K-antagonister (VKA) til Xarelto

VKA-behandlingen skal seponeres, og Xarelto-behandlingen indledes, så snart INR (International Normalised Ratio)-værdien er $\leq 2,5$.

Ved skift af patienter fra VKA til Xarelto vil der optræde en falsk stigning i INR-værdien efter indtagelse af Xarelto. INR er ikke et pålideligt mål for Xarelto's antikoagulerende aktivitet og bør derfor ikke benyttes (se pkt. 4.5).

Skift fra Xarelto til vitamin K-antagonister (VKA)

Der er risiko for utilstrækkelig antikoagulation under skiftet fra Xarelto til VKA. Tilstrækkelig, kontinuerlig antikoagulation skal sikres under skift fra et antikoagulans til et andet. Det skal bemærkes, at Xarelto kan medføre forhøjet INR.

Børn, som skifter fra Xarelto til VKA, skal fortsætte med Xarelto i 48 timer efter den første dosis af VKA. Efter 2 dages sideløbende administration, skal der måles INR før den næste planlagte dosis af Xarelto. Det tilrådes at fortsætte samtidig administration af Xarelto og VKA, indtil INR er $\geq 2,0$. Når Xarelto seponeres, kan der udføres pålidelig INR-måling 24 timer efter den sidste dosis (se ovenfor og pkt. 4.5).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

- Børn på 1 år eller ældre med let nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate 50 - 80 ml/min/1,73 m²): ingen dosisjustering er nødvendig, baseret på data hos voksne og begrænsede data hos pædiatriske patienter (se pkt. 5.2).
- Børn på 1 år eller ældre med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 50 ml/min/1,73 m²): Xarelto bør ikke anvendes, da der ikke foreligger kliniske data (se pkt. 4.4).
- Børn under 1 år: nyrefunktionen må kun bestemmes ved hjælp af serum-kreatinin. Xarelto bør ikke anvendes til børn under 1 år med serum-kreatininresultater over det 97,5. percentil (se tabel 2), da der ikke foreligger nogen data (se pkt. 4.4).

Tabel 2: Referenceværdier for serum-kreatinin hos børn under 1 år (Boer et al, 2010)

Alder	97,5. percentil for kreatinin (µmol/l)	97,5. percentil for kreatinin (mg/dl)
Dag 1	81	0,92
Dag 2	69	0,78
Dag 3	62	0,70
Dag 4	58	0,66
Dag 5	55	0,62
Dag 6	53	0,60
Dag 7	51	0,58
Uge 2	46	0,52
Uge 3	41	0,46
Uge 4	37	0,42
Måned 2	33	0,37
Måned 3	30	0,34
Måned 4-6	30	0,34
Måned 7-9	30	0,34
Måned 10-12	32	0,36

Nedsat leverfunktion

Der foreligger ingen kliniske data for børn med nedsat leverfunktion.

Xarelto er kontraindiceret hos patienter med leversygdom, der er forbundet med koagulationsdefekt og en klinisk relevant blødningsrisiko, herunder cirrosepatienter med Child-Pugh B og C (se pkt. 4.3 og 5.2).

Legemsvægt

For børn bestemmes dosis på basis af legemsvægten (se Dosering ovenfor).

Køn

Ingen dosisjustering (se pkt. 5.2)

Pædiatrisk population

Xarelto sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 18 år er ikke klarlagt for andre indikationer end behandling af venøs tromboembolisme (VTE) og forebyggelse af recidiverende VTE. Der foreligger ingen eller utilstrækkelige data for andre indikationer (se også pkt. 5.1). Derfor bør Xarelto ikke anvendes til børn under 18 år for andre indikationer end behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE.

Administration

Xarelto er til oral anvendelse.

Den orale suspension skal tages i forbindelse med madning eller med mad (se pkt. 5.2).

For detaljer om forberedelse og administration af den orale suspension, se pkt. 6.6.

Den orale suspension kan også gives via en nasogastrisk sonde eller anden ernæringssonde til ventriklen (se pkt. 5.2 og 6.6).

Hver dosis skal straks efterfølges af indtagelsen af en typisk serveringsstørrelse væske. Denne typiske serveringsstørrelse kan omfatte det væskevolumen, der anvendes ved madning.

I tilfælde af, at patienten umiddelbart spytter dosen ud eller kaster op inden for 30 minutter efter indtagelse, skal der gives en ny dosis. Hvis patienten imidlertid kaster op mere end 30 minutter efter dosen, må dosen ikke administreres igen, og den næste dosis skal tages som planlagt.

Hvis den orale suspension ikke umiddelbart er tilgængelig, når doser på 15 mg eller 20 mg rivaroxaban ordineres, kan der opnås disse doser ved at knuse tabletten med 15 mg eller 20 mg, og blande den med vand eller æblemos umiddelbart før brug og administrere oralt (se pkt. 5.2 og 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Aktiv, klinisk signifikant blødning.

Læsion eller tilstand, hvis den betragtes som værende af betydelig risiko for svær blødning. Dette kan omfatte nuværende eller nylige ulcerationer i mave-tarm-kanalen, tilstedeværelse af maligne tumorer med høj blødningsrisiko, nylige cerebrale eller spinale skader, nyligt gennemgået hjerne-, spinal- eller øjenkirurgi, nylig intrakraniell blødning, kendte og mistænkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurysmer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormiteter.

Samtidig behandling med andre antikoagulantia f.eks. ufraktioneret heparin (UFH), lavmolekylære hepariner (enoxaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinux etc), orale antikoagulantia (warfarin, dabigatranetexilat, apixaban etc.) bortset fra i de specifikke tilfælde, hvor der skiftes antikoagulationsbehandling (se pkt. 4.2), eller når UFH gives i doser, der er nødvendige for at holde et centralt vene- eller arteriekateter åbent (se pkt. 4.5).

Leversygdom, der er forbundet med koagulationsdefekt og en klinisk relevant blødningsrisiko, herunder cirrosepatienter med Child-Pugh B og C (se pkt. 5.2).

Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sædvanlig klinisk antikoagulationsovervågning anbefales i hele behandlingsperioden.

Doseringen af rivaroxaban kan ikke bestemmes pålideligt i de følgende patientpopulationer, og blev ikke undersøgt. Det bør derfor ikke anvendes til børn under 6 måneder, som:

- **blev født efter mindre end 37 gestationsuger, eller**
- har en legemsvægt på under 2,6 kg, eller
- **er blevet madet oralt i mindre end 10 dage.**

Blødningsrisiko

Som ved andre antikoagulantia bør patienter, som får Xarelto, overvåges nøje for tegn på blødning. I tilfælde med øget risiko for blødning bør Xarelto anvendes med forsigtighed. Behandlingen med Xarelto bør afbrydes, hvis der opstår svær blødning (se pkt. 4.9).

I kliniske studier sås slimhindeblødninger (f.eks. blødning fra næse, tandkød, mave-tarm-kanalen, genitalier og urinveje, herunder unormal blødning fra skeden eller øget menstruationsblødning) og anæmi hyppigere under langtidsbehandling med rivaroxaban i sammenligning med VKA-behandling. Derfor kan det, hvis det skønnes nødvendigt, være af værdi ud over den kliniske overvågning at undersøge hæmoglobin/hæmatokrit for at konstatere okkult blødning, og kvantificere den kliniske relevans af synlig blødning.

Flere patientgrupper har, som beskrevet nedenfor, en øget risiko for blødning. Disse patienter skal omhyggeligt overvåges for tegn og symptomer på blødningskomplikationer og anæmi efter indledning af behandlingen (se pkt. 4.8).

Ethvert fald i hæmoglobin eller blodtryk bør medføre søgning efter blødningskilde.

Selvom behandling med rivaroxaban ikke kræver rutinemæssig monitorering af eksponeringen, kan bestemmelse af rivaroxaban-niveauerne med en kalibreret kvantitativ test for anti-faktor Xa være anvendelig i specielle situationer, hvor kendskab til eksponeringen for rivaroxaban kan være en støtte for kliniske beslutninger, f.eks. ved overdosering og akut kirurgi (se pkt. 5.1 og 5.2).

Der er begrænsede data hos børn med cerebralvene- og sinustrombose, som har en CNS-infektion (se pkt. 5.1). Risikoen for blødning bør nøje vurderes før og under behandling med rivaroxaban.

Nedsat nyrefunktion

Xarelto bør ikke anvendes til børn 1 år eller ældre med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), da der ikke foreligger nogen kliniske data.

Xarelto bør ikke anvendes til børn under 1 år med serum-kreatininresultater over det 97,5. percentil, da der ikke foreligger nogen data.

Interaktion med andre lægemidler

Der foreligger ingen kliniske data for børn, der samtidigt får systemisk behandling med stærke hæmmere af både CYP3A4 og P-gp.

Xarelto bør ikke anvendes til patienter, der får samtidig systemisk behandling med azolantimykotika (som f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol og posaconazol) eller hiv-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir). Disse aktive stoffer er stærke hæmmere af både CYP3A4 og P-gp, og kan derfor øge rivaroxabans plasmakoncentrationer til et klinisk relevant niveau (i gennemsnit 2,6 gange), hvilket kan resultere i en øget blødningsrisiko (se pkt. 4.5). Der skal udvises forsigtighed, hvis patienten samtidig bliver behandlet med lægemidler, der påvirker hæmostasen, f.eks. non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), acetylsalicylsyre og trombocytaggregationshæmmere eller selektive serotonin reuptake-hæmmere (SSRI-præparater) og serotonin-/noradrenalinreuptake-hæmmere (SNRI-præparater). Hos patienter, der har risiko for at få gastrointestinal ulceration, bør passende profylakse overvejes (se pkt. 4.5).

Andre risikofaktorer for blødning

Som ved andre antitrombotika anbefales rivaroxaban ikke til patienter med øget blødningsrisiko, f.eks. i tilfælde af:

- medfødte eller erhvervede blødningsforstyrrelser
- ukontrolleret arteriel hypertension
- anden gastrointestinal sygdom uden aktiv ulceration, der potentielt kan medføre blødningskomplikationer (f.eks. inflammatorisk tarmsygdom, øsofagitis, gastritis og gastroøsofageal reflux)
- vaskulær retinopati
- bronkiektase eller lungeblødning i anamnesen

Patienter med cancer

Patienter med malign sygdom kan samtidig have en større risiko for blødning og trombose. Den individuelle fordel ved antitrombotisk behandling skal opvejes mod blødningsrisikoen hos patienter med aktiv cancer, afhængigt af tumorens placering, antineoplastisk behandling og sygdomsstadiet. Tumorer, som befinder sig i mave-tarm-kanalen eller i urogenitalkanalen, er blevet forbundet med en større blødningsrisiko under rivaroxabanbehandlingen.

Hos patienter med maligne neoplasmer med en høj blødningsrisiko, er anvendelsen af rivaroxaban kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Patienter med kunstige hjerteklapper

Rivaroxaban bør ikke anvendes til tromboseprofylakse hos patienter, der for nyligt har gennemgået transkateterbaseret hjerteklapudskiftning (transcatheter aortic valve replacement, TAVR). Sikkerheden og virkningen af Xarelto er ikke undersøgt hos patienter med kunstige hjerteklapper. Der foreligger derfor ingen data, der kan dokumentere, at dette lægemiddel giver tilstrækkelig antikoagulation for denne patientpopulation. Behandling med Xarelto frarådes for disse patienter.

Patienter med antifosfolipidsyndrom

Direkte virkende orale antikoagulantia (DOAK), herunder rivaroxaban, anbefales ikke til patienter med tidligere trombose, som er diagnosticerede med antifosfolipidsyndrom. Navnlig for patienter, der er tredobbelt positive (for lupus antikoagulans, anticardiolipin-antistoffer og anti-beta 2-glykoprotein I-antistoffer), kan behandling med DOAK være forbundet med øget forekomst af recidiverende trombotiske hændelser i forhold til behandling med vitamin K-antagonister.

Hæmodynamisk ustabile LE-patienter og patienter, der har behov for trombolyse eller lungeembolektomi

Xarelto anbefales ikke som alternativ til ufraktioneret heparin til patienter med lungeemboli, som er hæmodynamisk ustabile, eller som kan få behov for trombolyse eller lungeembolektomi, da Xareltos sikkerhed og virkning ikke er klarlagt i disse kliniske situationer.

Spinal/epiduralanæstesi eller -lumbalpunktur

I forbindelse med neuraksial anæstesi (spinal/epiduralanæstesi) eller spinal/epiduralpunktur, har patienter, som får antitrombotika til forebyggelse af tromboemboliske komplikationer, risiko for at udvikle epiduralt eller spinalt hæmatom, hvilket kan føre til langvarig eller permanent paralyse. Risikoen for disse hændelser kan stige ved postoperativ brug af permanent epiduralkateter eller samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen. Risikoen kan også stige ved traumatisk eller gentagen epidural- eller spinalpunktur. Patienten skal overvåges hyppigt for symptomer på neurologisk svækkelse (f.eks. følelsesløshed eller svaghed i benene og afførings- eller vandladningsforstyrrelser). Hvis der bemærkes neurologisk svækkelse, skal der øjeblikkeligt stilles en diagnose og iværksættes behandling. Før neuraksial intervention skal lægen afveje de mulige fordele med risikoen hos patienter, der får antikoagulantia, og hos patienter, der skal have antikoagulantia til tromboprotektion. Der er ingen klinisk erfaring med anvendelse af rivaroxaban i disse situationer. For at reducere den potentielle blødningsrisiko ved neuraksial (epidural/spinal) anæstesi eller lumbalpunktur hos patienter i behandling med rivaroxaban bør rivaroxabans farmakokinetiske profil tages i betragtning. Det er bedst at indsætte eller fjerne et epiduralkateter eller udføre lumbalpunktur, når den antikoagulerende virkning af rivaroxaban vurderes til at være lav. Det vides imidlertid ikke,

præcist hvornår en tilstrækkelig lav antikoagulerende virkning nås hos den enkelte patient og skal opvejes mod hvor akut en diagnostisk procedure er.

Der foreligger ingen data om timingen af indsættelsen eller fjernelsen af neuraksialt kateter hos børn, mens de får Xarelto. I sådanne tilfælde seponeres rivaroxaban, og en kortvarende parenteral antikoagulant overvejes.

Dosisanbefaling før og efter invasive indgreb og kirurgi

Såfremt der er behov for invasive indgreb eller kirurgi, skal Xarelto så vidt muligt seponeres mindst 24 timer før indgrebet baseret på den behandlende læges kliniske vurdering.

Såfremt indgrebet ikke kan udskydes, må den øgede blødningsrisiko afvejes mod behovet for hurtig intervention.

Efter invasive indgreb eller kirurgi skal Xarelto startes op igen hurtigst muligt, forudsat patientens kliniske tilstand tillader det, og der efter den behandlende læges vurdering er sikret tilstrækkelig hæmostase (se pkt. 5.2).

Dermatologiske reaktioner

Alvorlige hudreaktioner, herunder Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse og DRESS syndrom (se pkt. 4.8), er under bivirkningsovervågning efter markedsføring blevet rapporteret i forbindelse med anvendelsen af rivaroxaban. Patienter ser ud til at have den højeste risiko for disse bivirkninger i begyndelsen af behandlingen: i de fleste tilfælde indtrådte bivirkningen inden for de første uger af behandlingen. Rivaroxaban bør seponeres ved første forekomst af et alvorligt hududslæt (f.eks. spredning, svært udslæt og/eller blisterdannelse) eller andre tegn på overfølsomhed i forbindelse med slimhindelæsioner.

Oplysninger om hjælpestofferne

Xarelto granulat til oral suspension indeholder 1,8 mg natriumbenzoat (E 211) pr. ml oral suspension. Natriumbenzoat kan øge gulsot (gulning af huden og øjnene) hos nyfødte spædbørn (op til 4 uger). Forøgelse af bilirubinæmi efter dets forskydning fra albumin kan øge neonatal gulsot, der kan udvikle sig til kernicterus (ukonjugerede bilirubinaflejringer i hjernevævet).

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. milliliter, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Omfanget af interaktioner hos den pædiatriske population er ukendt. De nedenfor nævnte interaktionsdata blev indhentet hos voksne, og advarslerne i pkt. 4.4 skal overvejes for den pædiatriske population.

CYP3A4- og P-gp-hæmmere

Samtidig indtagelse af rivaroxaban og ketoconazol (400 mg én gang dagligt) eller ritonavir (600 mg to gange dagligt) førte til en stigning på 2,6 gange/2,5 gange i det gennemsnitlige AUC for rivaroxaban og en stigning på 1,7 gange/1,6 gange i den gennemsnitlige C_{max} for rivaroxaban med en signifikant stigning i de farmakodynamiske effekter, der kan medføre øget risiko for blødning. Xarelto bør derfor ikke anvendes til patienter, der får samtidig systemisk behandling med azolantimykotika som f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol og posaconazol eller hiv-proteasehæmmere. Disse aktive stoffer er stærke hæmmere af både CYP3A4 og P-gp (se pkt. 4.4).

Aktive stoffer, der er stærke hæmmere af kun én af rivaroxabans udskillelsesveje, enten CYP3A4 eller P-gp, forventes kun at øge plasmakoncentrationen af rivaroxaban i mindre udstrækning. F.eks. øgede clarithromycin (500 mg to gange dagligt), der betragtes som en stærk hæmmer af CYP3A4 og en moderat hæmmer af P-gp, middel-AUC for rivaroxaban med en faktor 1,5 og C_{max} med en faktor 1,4. Interaktionen med clarithromycin er sandsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste patienter, men kan potentielt være signifikant hos højrisikopatienter (for patienter med nedsat nyrefunktion: se pkt. 4.4).

Erythromycin (500 mg tre gange dagligt), der hæmmer CYP3A4 og P-gp i moderat grad, medførte en stigning på 1,3 gange i det gennemsnitlige AUC og $C_{\max}$ for rivaroxaban. Interaktionen med erythromycin er sandsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste patienter, men kan potentielt være signifikant hos højriskopatienter.

Hos personer med let nedsat nyrefunktion medførte erythromycin (500 mg tre gange dagligt) en 1,8 gange forhøjelse i gennemsnitlig rivaroxaban-AUC og en 1,6 gange forhøjelse i $C_{\max}$ sammenlignet med personer med let nedsat nyrefunktion, sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Hos personer med moderat nedsat nyrefunktion medførte erythromycin en 2,0 gange forhøjelse i gennemsnitlig rivaroxaban AUC og en 1,6 gange forhøjelse i $C_{\max}$, sammenlignet med personer med normal nyrefunktion. Virkningen af erythromycin og virkningen af nedsat nyrefunktion er additive (se pkt. 4.4).

Fluconazol (400 mg én gang dagligt), der anses for at være en moderat CYP3A4-hæmmer, medførte en stigning i gennemsnitlig rivaroxaban-AUC med en faktor 1,4 og en stigning i gennemsnitlig $C_{\max}$ med en faktor 1,3. Interaktionen med fluconazol er sandsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste patienter, men kan potentielt være signifikant hos højriskopatienter (for patienter med nedsat nyrefunktion, se pkt. 4.4).

Da der kun er begrænsede kliniske data vedrørende dronedaron, bør det ikke gives sammen med rivaroxaban.

Antikoagulantia

Efter kombineret indtagelse af enoxaparin (enkeltdosis på 40 mg) og rivaroxaban (enkeltdosis på 10 mg) blev der observeret en additiv indvirkning på anti-faktor Xa-aktiviteten uden yderligere indvirkning på koagulationsparametrene (PT, aPTT). Enoxaparin påvirkede ikke rivaroxabans farmakokinetik.

På grund af den øgede blødningsrisiko skal der udvises forsigtighed hos patienter, der får samtidig behandling med andre antikoagulantia (se pkt. 4.3 og 4.4).

NSAID'er/trombocytaggregationshæmmere

Der blev ikke observeret en klinisk relevant forlængelse af blødningstiden efter samtidig indtagelse af rivaroxaban (15 mg) og 500 mg naproxen. Hos nogle patienter kan der dog opstå en mere udtalt farmakodynamisk respons.

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner ved samtidig indtagelse af rivaroxaban og 500 mg acetylsalicylsyre.

Der sås ingen farmakokinetisk interaktion mellem rivaroxaban (15 mg) og clopidogrel (initialdosis på 300 mg efterfulgt af en vedligeholdelsesdosis på 75 mg), men hos en undergruppe af patienter blev der observeret en relevant forlængelse af blødningstiden, der ikke var korreleret med trombocytaggregation, P-selektin eller GPIIb/IIIa-receptorniveauerne.

Der skal udvises forsigtighed hos patienter, der får samtidig behandling med NSAID'er (herunder acetylsalicylsyre) og trombocytaggregationshæmmere, da disse lægemidler typisk øger blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

SSRI-/SNRI-præparater

Som ved andre antikoagulantia kan der være risiko for, at patienter har øget blødningsrisiko ved samtidig brug af SSRI- og SNRI-præparater på grund af den rapporterede virkning på trombocytter for disse lægemidler. I rivaroxabans kliniske udviklings program blev der observeret numerisk flere major eller non-major klinisk relevante blødninger i alle behandlingsgrupper, når disse præparater blev givet samtidigt.

Warfarin

Skift af patienter fra vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0-3,0) til rivaroxaban (20 mg) eller fra rivaroxaban (20 mg) til warfarin (INR 2,0-3,0) øgede protrombintiden/INR (Neoplastin) mere end additivt (der kan forekomme individuelle INR-værdier på op til 12), hvorimod virkningerne på aPTT, hæmning af faktor Xa-aktiviteten og endogent trombinpotentiale var additive.

Såfremt den farmakodynamiske virkning af rivaroxaban ønskes undersøgt i skifteperioden, kan anti-faktor Xa-aktiviteten, PiCT og Heptest benyttes, idet disse test ikke påvirkes af warfarin. På dag 4 efter sidste dosis warfarin afspejler samtlige test (herunder PT, aPTT, hæmning af faktor Xa-aktivitet og ETP) kun effekten af rivaroxaban.

Såfremt den farmakodynamiske virkning af warfarin ønskes undersøgt i skifteperioden, kan INR-måling benyttes ved rivaroxabans C_{dal} (24 timer efter seneste indtagelse af rivaroxaban), idet denne test på dette tidspunkt påvirkes minimalt af rivaroxaban.

Der er ikke iagttaget nogen farmakokinetisk interaktion mellem warfarin og rivaroxaban.

CYP3A4-induktorer

Samtidig indtagelse af rivaroxaban og den stærke CYP3A4-induktor rifampicin medførte et fald på ca. 50 % i det gennemsnitlige AUC for rivaroxaban og parallelle reduktioner i dets farmakodynamiske effekter. Samtidig brug af rivaroxaban og andre stærke CYP3A4-induktorer (f.eks. phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller prikbladet perikon (*Hypericum perforatum*)) kan også medføre et fald i plasmakoncentrationerne af rivaroxaban. Samtidig indtagelse af stærke CYP3A4-induktorer bør derfor undgås, medmindre patienten observeres nøje for tegn og symptomer på trombose.

Anden samtidig behandling

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner, når rivaroxaban blev givet samtidigt med midazolam (substrat for CYP3A4), digoxin (substrat for P-gp), atorvastatin (substrat for CYP3A4 og P-gp) eller omeprazol (protonpumpehæmmer). Rivaroxaban hverken hæmmer eller inducerer væsentlige CYP-isoformer såsom CYP3A4.

Laboratorieparametre

Koagulationsparametrene (f.eks. PT, aPTT, Heptest) påvirkes som forventet af rivaroxabans virkningsmekanisme (se pkt. 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Fertilitet

Der er ikke foretaget specifikke studier hos mennesker for at evaluere virkningen på fertiliteten. I et fertilitetsstudie hos han- og hunrotter sås ingen virkninger (se pkt. 5.3).

Graviditet

Xarelto's sikkerhed og virkning hos gravide kvinder er ikke klarlagt. Dyrestudier har vist reproduktiv toksicitet (se pkt. 5.3). Xarelto er kontraindiceret under graviditet på grund af den potentielle reproduktionstoksicitet, risikoen for blødning og evidens for, at rivaroxaban passerer placenta (se pkt. 4.3).

Fertile unge kvinder bør undgå at blive gravide under behandling med rivaroxaban.

Amning

Xarelto's sikkerhed og virkning hos ammende kvinder er ikke klarlagt. Data fra dyrestudier indikerer, at rivaroxaban udskilles i mælk. Xarelto er derfor kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3). Det må besluttet enten at afbryde amningen eller at afbryde/undgå behandlingen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Xarelto påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Der er set bivirkninger som besvimelse (hyppighed: ikke almindelig) og svimmelhed (hyppighed: almindelig) (se pkt. 4.8). Patienter, der oplever disse bivirkninger, bør ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sikkerheden af rivaroxaban er blevet undersøgt i 13 pivotale fase III-studier (se tabel 1).

Samlet blev 69.608 voksne patienter i 19 fase III-studier, og 488 pædiatriske patienter i to fase II-studier og to fase III-studier eksponeret for rivaroxaban.

Tabel 3: Antal undersøgte patienter, total daglig dosis og maksimal behandlingsvarighed i fase III-studier hos voksne og pædiatriske patienter

Indikation	Antal patienter*	Total daglig dosis	Maksimal varighed af behandlingen
Forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter, der gennemgår planlagt hofteleds- eller knæledsalloplastik	6.097	10 mg	39 dage
Forebyggelse af VTE hos medicinsk syge patienter	3.997	10 mg	39 dage
Behandling af dyb venetrombose (DVT), LE og forebyggelse af recidiv	6.790	Dag 1-21: 30 mg Fra og med dag 22: 20 mg Efter mindst 6 måneder: 10 mg eller 20 mg	21 måneder
Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos spædbørn født til terminen og børn i alderen under 18 år, efter standard antikoagulerende behandling blev påbegyndt	329	Legemsvægtjusteret dosis til at opnå en eksponering, der svarer til eksponeringen hos voksne behandlet mod DVT med 20 mg rivaroxaban én gang dagligt	12 måneder
Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren	7.750	20 mg	41 måneder
Forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos patienter efter et akut koronarsyndrom (AKS)	10.225	Enhver 5 mg eller 10 mg administreret sammen med enten acetylsalicylsyre eller acetylsalicylsyre plus clopidogrel eller ticlopidin	31 måneder
Forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos patienter med koronararteriesygdom (CAD) /perifer arteriesygdom (PAD)	18.244	5 mg administreret sammen med ASA eller 10 mg alene	47 måneder
	3.256**	5 mg administreret sammen med ASA	42 måneder

* Patienter, der har fået mindst én dosis rivaroxaban

** Fra VOYAGER PAD-studiet

De hyppigst rapporterede bivirkninger hos patienter, der fik rivaroxaban, var blødning (tabel 4) (se også pkt. 4.4. "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger" nedenfor). De hyppigst rapporterede blødninger var epistaxis (4,5 %) og blødning fra mave-tarm-kanalen (3,8 %).

Tabel 4: Forekomst af blødning* og anæmi hos patienter eksponeret for rivaroxaban i alle gennemførte fase III-studier hos voksne og pædiatriske patienter

Indikation	Blødning	Anæmi
Forebyggelse af VTE hos voksne patienter, der gennemgår planlagt hofteleds- eller knæledsalloplastik	6,8 % af patienterne	5,9 % af patienterne
Forebyggelse af VTE hos medicinsk syge patienter	12,6 % af patienterne	2,1 % af patienterne
Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos spædbørn født til terminen og børn i alderen under 18 år, efter standard antikoagulerende behandling blev påbegyndt	39,5 % af patienterne	4,6 % af patienterne
Behandling af dyb venetrombose (DVT), LE og forebyggelse af recidiv	23 % af patienterne	1,6 % af patienterne
Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren	28 per 100 patientår	2,5 per 100 patientår
Forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos patienter efter akut koronarsyndrom (AKS)	22 per 100 patientår	1,4 per 100 patientår
Forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos patienter med koronararteriesygdom (CAD) /perifer arteriesygdom (PAD)	6,7 per 100 patientår	0,15 per 100 patientår**
	8,38 per 100 patientår [#]	0,74 per 100 patientår *** [#]

* For alle rivaroxabanstudierne blev alle blødningshændelser indsamlet, rapporteret og bedømt.

** I COMPASS-studiet er der en lav forekomst af anæmi, da der blev benyttet en selektiv metode for indsamlingen af uønskede hændelser.

*** En selektiv indfaldsvinkel til indsamling af uønskede hændelser blev anvendt

Fra VOYAGER PAD-studiet

Oversigt over bivirkninger i tabelform

Frekvenserne af de bivirkninger, der er indberettet for Xarelto hos voksne og pædiatriske patienter, fremgår af tabel 5 nedenfor opdelt efter systemorganklasse (i MedDRA) og hyppighed.

Hyppighed defineres som:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data)

Tabel 5: Alle indberettede bivirkninger hos voksne patienter i kliniske fase III-studier eller efter markedsføring* og i 2 fase II-studier og 2 fase III-studier hos pædiatriske patienter

Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Blod og lymfesystem				
Anæmi (herunder respektive laboratorie-parametre)	Trombocytose (inkl. forhøjet trombocytal) ^A , trombocytopeni			
Immunsystemet				
	Allergisk reaktion, allergisk dermatitis, angioødem og allergisk ødem		Anafylaktiske reaktioner, herunder anafylaktisk shock	
Nervesystemet				
Svimmelhed, hovedpine	Cerebral og intrakraniell blødning, synkope			
Øjne				
Blødning i øjet (herunder konjunktiva)				
Hjerte				
	Takykardi			
Vaskulære sygdomme				
Hypotension, hæmatom				
Luftveje, thorax og mediastinum				
Epistaxis, hæmoptyse			Eosinofil pneumoni	
Mave-tarm-kanalen				
Gingival blødning, blødning fra mave-tarm-kanalen (herunder rektal blødning), gastrointestinale og abdominale smerter, dyspepsi, nausea, obstipation ^A , diarré, opkastning ^A	Mundtørhed			
Lever og galdeveje				
Forhøjede aminotransferaser	Nedsat leverfunktion, forhøjet bilirubin, forhøjet basisk serumfosfatase ^A , forhøjet GGT ^A	Gulsot, stigning i konjungeret bilirubin (med eller uden samtidig stigning i ALAT), koletase, hepatitis (inklusive hepatocellulær skade)		
Hud og subkutane væv				

Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Meget sjælden	Ikke kendt
Pruritus (herunder ikke almindelige tilfælde af generaliseret pruritus), udslæt, ekkymose, kutan og subkutan blødning	Urticaria		Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, DRESS syndrom	
Knogler, led, muskler og bindevæv				
Ekstremitets-smerter ^A	Hæmartrose	Muskelblødning		Kompartmentsyndrom sekundært til blødning
Nyrer og urinveje				
Blødning i urogenitalkanalen (herunder hæmaturi og menoragi ^B), nedsat nyrefunktion (herunder forhøjet blod-kreatinin og blod-urinstof)				Nyresvigt/akut nyresvigt sekundært til blødning, der er tilstrækkelig til at medføre hypoperfusion, antikoagulantia-relateret nefropati
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet				
Feber ^A , perifert ødem, nedsat generel styrke og energi (herunder træthed og asteni)	Utilpashed	Lokaliseret ødem ^A		
Undersøgelser				
	Forhøjet laktat-dehydrogenase ^A , forhøjet lipase ^A , forhøjet amylase ^A			
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer				
Blødning efter procedurer (herunder postoperativ anæmi og blødning fra sår), kontusion, sårsekretion ^A		Vaskulær pseudoaneurisme ^C		

A Iagttaget ved forebyggelse af VTE hos voksne patienter, som gennemgår elektiv hofte- eller knæledsalloplastik.

B Iagttaget ved behandling af DVT, LE og forebyggelse af recidiv som meget almindelig hos kvinder < 55 år.

C Iagttaget som ikke almindelig ved forebyggelse af aterotrombotiske hændelser efter akut koronarsyndrom (efter perkutan koronar intervention)

* En præspecificeret selektiv indfaldsvinkel til indsamling af uønskede hændelser blev anvendt i udvalgte fase III-studier. Forekomsten af bivirkninger steg ikke, og der blev ikke identificeret nogen ny bivirkning efter analyse af disse studier.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

På grund af Xareltos farmakologiske virkningsmekanisme kan brugen af Xarelto være forbundet med en øget risiko for okkult eller synlig blødning fra alle væv eller organer, hvilket kan medføre

posthæmorrhagisk anæmi. Symptomerne og sværhedsgraden (herunder mulig dødelig udgang) varierer i forhold til blødningens placering og graden eller omfanget af blødningen og/eller anæmien (se pkt. 4.9 "Behandling af blødning"). I de kliniske studier sås slimhindeblødninger (f.eks. blødning fra næse, tandkød, mave-tarm-kanalen, genitalier og urinveje, herunder unormal blødning fra skeden eller øget menstruationsblødning) og anæmi hyppigere under langtidsbehandling med rivaroxaban i sammenligning med VKA-behandling. Ud over den kliniske overvågning kan det derfor være af værdi at undersøge hæmoglobin/hæmatokrit for at opdage okkult blødning, og kvantificere den kliniske relevans af synlig blødning, hvis det skønnes nødvendigt. Risikoen for blødning kan være øget hos visse patientgrupper, f.eks. hos patienter med ukontrolleret, svær arteriel hypertension, og/eller som samtidig får anden behandling, der påvirker hæmostasen (se pkt 4.4 "Blødningsrisiko"). Menstruationsblødningen kan være kraftigere og/eller forlænget. Blødningskomplikationer kan optræde som svaghed, bleghed, svimmelhed, hovedpine eller uforklarlig hævelse, dyspnø og uforklarligt shock. I nogle tilfælde er der som følge af anæmi set symptomer på kardial iskæmi som f.eks. brystmerter eller angina pectoris. Der er for Xarelto indberettet kendte komplikationer sekundære til svær blødning som f.eks. kompartmentsyndrom og nyresvigt som følge af hypoperfusion eller antikoagulantia-relateret nefropati. Der skal derfor tages højde for risikoen for blødning, når tilstanden hos en patient, der får antikoagulans, evalueres.

Pædiatriske patienter

Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE

Sikkerhedsvurderingen hos børn og unge er baseret på sikkerhedsdata fra to fase II og et fase III åbne, aktivt kontrollerede studier hos pædiatriske patienter fra fødslen til under 18 år. Sikkerhedsfundene var generelt sammenlignelige mellem rivaroxaban og komparatoren i de forskellige pædiatriske aldersgrupper. Samlet svarede sikkerhedsprofilen hos 412 børn og unge behandlet med rivaroxaban til den observerede profil hos den voksne population, og den var konsistent i alle delgrupperne for alder, selvom vurderingen er begrænset af det lille antal patienter.

Hos pædiatriske patienter blev hovedpine (meget almindelig, 16,7 %), feber (meget almindelig, 11,7 %), epistaxis (meget almindelig, 11,2%), opkastning (meget almindelig, 10,7 %), takykardi (almindelig, 1,5 %), forhøjet bilirubin (almindelig, 1,5 %) og forhøjet bilirubin, konjugeret (ikke almindelig, 0,7 %) rapporteret hyppigere, sammenlignet med voksne. I overensstemmelse med den voksne population blev menoragi observeret hos 6,6 % (almindelig) af unge kvinder efter menarche. Trombocytopeni, observeret ved erfaring efter markedsføring hos den voksne population, var almindelig (4,6 %) i pædiatriske kliniske studier. Bivirkninger hos pædiatriske patienter var primært af let til moderat sværhedsgrad.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Hos voksne er der indberettet sjældne tilfælde af overdosering på op til 1.960 mg. I tilfælde af overdosering, skal patienten observeres tæt for blødningskomplikationer eller andre bivirkninger (se pkt. "Behandling af blødning"). Der er begrænsede tilgængelige data for børn. Den begrænsede absorption forventes at medføre en *ceiling*-effekt uden yderligere stigning i den gennemsnitlige plasmakonzentration ved supratherapeutiske doser på 50 mg rivaroxaban eller højere hos voksne, men der foreligger imidlertid ingen data ved supratherapeutiske doser hos børn.

En specifik antidot, der antagoniserer rivaroxabans farmakodynamiske virkning, er ikke klarlagt for børn.

Ved overdosering med rivaroxaban kan det overvejes at bruge aktivt kul til at reducere absorptionen. På grund af rivaroxabans høje plasmaproteinbinding forventes det ikke, at lægemidlet er dialyserbart.

Behandling af blødning

Såfremt der optræder blødningskomplikationer hos en patient, der får rivaroxaban, skal næste rivaroxaban-administration udsættes eller behandlingen seponeres efter lægens vurdering.

Rivaroxaban har en halveringstid på ca. 5 - 13 timer hos voksne. Halveringstiden hos børn, estimeret ved populationsfarmakokinetiske modelleringstiltag er kortere (se pkt. 5.2). Behandlingen tilpasses individuelt efter blødningens sværhedsgrad og sted. Hensigtsmæssig symptomatisk behandling kan benyttes efter behov som f.eks. mekanisk kompression (f.eks. for svær epistaxis), kirurgisk hæmostase med blodstandsende indgreb, væskesubstitution og hæmodynamisk understøttelse, blodprodukter (pakkede røde blodlegemer eller frisk frosset plasma afhængigt af den tilknyttede anæmi eller koagulopati) eller blodplader.

Såfremt blødningen ikke kan standses med ovennævnte tiltag, bør administration af et specifikt prokoagulant middel overvejes, som f.eks. protrombinkomplekskoncentrat (PCC), aktiveret protrombinkomplekskoncentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa). Der er imidlertid på nuværende tidspunkt yderst begrænsede erfaringer med brug af disse lægemidler hos voksne og børn, der får rivaroxaban (se pkt. 5.1).

Protaminsulfat og vitamin K forventes ikke at påvirke rivaroxabans antikoagulerende aktivitet. Der er begrænset erfaring med tranexamsyre og ingen erfaringer med aminocaprinsyre og aprotinin hos voksne, der får rivaroxaban. Der er ingen erfaring om brugen af disse stoffer hos børn, der får rivaroxaban. Der er hverken videnskabeligt rationale for fordele ved eller erfaring med anvendelse af det systemiske hæmostatikum desmopressin hos personer, der får rivaroxaban.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antitrombosemidler, direkte faktor Xa-hæmmere, ATC-kode: B01AF01

Virkningsmekanisme

Rivaroxaban er en yderst selektiv, direkte faktor Xa-hæmmer med oral biotilgængelighed. Hæmning af faktor Xa afbryder blodkoagulationskaskadens intrinsiske og ekstrinsiske bane, og hæmmer både dannelsen af trombin og tromber. Rivaroxaban hæmmer ikke trombin (aktiveret faktor II), og der er ikke vist nogen effekt på blodpladerne.

Farmakodynamisk virkning

Der er set dosisafhængig hæmning af faktor Xa-aktivitet hos mennesker. Protrombintiden (PT) påvirkes af rivaroxaban i forhold til dosis og i tæt sammenhæng med plasmakoncentrationerne (r-værdi lig med 0,98), hvis der anvendes Neoplastin til analysen. Andre reagenser ville give andre resultater. PT skal måles i sekunder, da INR kun kalibreres og valideres for cumariner og ikke kan anvendes i forbindelse med andre antikoagulantia. Hos patienter i behandling med rivaroxaban for DVT og LE og forebyggelse af recidiv var 5/95-percentilerne for PT (Neoplastin) 2 - 4 timer efter tabletindtagelse (dvs. på tidspunktet for maksimal effekt) for 15 mg rivaroxaban to gange dagligt 17 - 32 sek. og for 20 mg rivaroxaban én gang dagligt 15-30 sek.. Ved dalniveau (8 - 16 timer efter tabletindtagelse) var 5/95-percentilerne for 15 mg to gange dagligt fra 14-24 sek. og for 20 mg én gang dagligt (18-30 timer efter tabletindtagelsen) fra 13-20 sek.

Hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren i behandling med rivaroxaban for forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli var 5/95-percentilerne for PT (Neoplastin) 1-4 timer efter tabletindtagelse (dvs. på tidspunktet for maksimal effekt) hos patienter behandlet med 20 mg én gang dagligt fra 14-40 sek., og hos patienter med moderat nyreinsufficiens behandlet med 15 mg én gang dagligt fra 10-50 sek. Ved dalniveau (16 - 36 timer efter tabletindtagelse) var 5/95 percentilerne hos patienter behandlet med 20 mg én gang dagligt fra 12-26 sek., og hos patienter med moderat nyreinsufficiens behandlet med 15 mg én gang dagligt fra 12-26 sek.

I et klinisk farmakologisk studie af ophævelse af rivaroxabans farmakodynamiske egenskaber hos raske voksne forsøgspersoner (n = 22) undersøgte man virkningerne af enkelt doser (50 IE/kg) af to forskellige typer PCC, en 3-faktor PCC (faktor II, IX og X) og en 4-faktor PCC (faktor II, VII, IX og X). 3-faktor PCC'en reducerede middelværdierne af neoplastin-PT med ca. 1,0 sekund inden for 30 minutter sammenlignet med reduktioner på ca. 3,5 sekunder observeret med 4-faktor PCC'en. Til

gengæld havde 3-faktor PCC'en en større og hurtigere samlet effekt på ophævelse af ændringer i endogen trombingenerering end 4-faktor PCC'en (se pkt. 4.9).

Den aktiverede partielle tromboplastintid (aPTT) og Heptest forlænges også i forhold til dosis, men de anbefales ikke til vurdering af rivaroxabans farmakodynamiske effekt. Det er ikke nødvendigt at overvåge koagulationsparametrene under behandling med rivaroxaban i rutinemæssig klinisk praksis. Hvis det imidlertid er klinisk indiceret, kan rivaroxaban-niveauerne måles ved kalibrerede kvantitative anti-faktor Xa-test (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

PT- (neoplastin-reagens), aPTT- og anti-Xa-analyse (med en kalibreret kvantitativ test) viser en tæt korrelation med plasmakoncentrationerne hos børn. Korrelationen mellem anti-Xa til plasmakoncentrationer er linær, med en hældning nær 1. Individuelle afvigelser med højere eller lavere anti-Xa-værdier, sammenlignet med de tilsvarende plasmakoncentrationer, kan opstå. Der er ikke behov for rutinemæssig overvågning af koagulationsparametrene i løbet af den kliniske behandling med rivaroxaban. Hvis det er klinisk indiceret, kan rivaroxabankoncentrationer måles ved kalibrerede kvantitative anti-faktor Xa-tests i mikrog/l (se tabel 8 i pkt. 5.2 for intervaller for observerede plasmakoncentrationer af rivaroxaban hos børn). Den nedre kvantificeringsgrænse skal overvejes, når der anvendes anti-Xa-tests til at kvantificere plasmakoncentrationerne af rivaroxaban hos børn. Der er ikke klarlagt en tærskelværdi for virknings- og sikkerhedshændelser.

Klinisk virkning og sikkerhed

Behandling af VTE og forebyggelse af recidiverende VTE hos pædiatriske patienter

I alt 727 børn med bekræftet akut VTE, hvoraf 528 fik rivaroxaban, blev undersøgt i 6 åbne, pædiatriske multicenterstudier. Legemsvægtjusteret dosering hos patienter fra fødslen til under 18 år førte til en rivaroxaban-eksponering svarende til den, der blev observeret hos voksne patienter med DVT i behandling med rivaroxaban 20 mg én gang dagligt, bekræftet i fase III-studiet (se pkt. 5.2).

EINSTEIN Junior fase III-studiet var et randomiseret, aktivt kontrolleret, åbent, klinisk multicenterstudie hos 500 pædiatriske patienter (fra fødslen til < 18 år) med bekræftet akut VTE. Der var 276 børn i alderen 12 til < 18 år, 101 børn i alderen 6 til < 12 år, 69 børn i alderen 2 til < 6 år og 54 børn i alderen < 2 år.

Indeks-VTE blev klassificeret som enten centralvenekateter-relateret VTE (CVK-VTE; 90/335 patienter i rivaroxaban-gruppen, 37/165 patienter i komparator-gruppen), cerebralvene- og sinustrombose (CVST; 74/335 patienter i rivaroxaban-gruppen, 43/165 patienter i komparator-gruppen), og alle andre, herunder DVT og LE (non-CVK-VTE; 171/335 patienter i rivaroxaban-gruppen, 85/165 patienter i komparator-gruppen). Den mest almindelige præsentation af indeks-trombose hos børn i alderen 12 til < 18 år var non-CVK-VTE hos 211 (76,4 %). Hos børn i alderen 6 til < 12 år og i alderen 2 til < 6 år var det CVST hos hhv. 48 (47,5 %) og 35 (50,7 %), og hos børn i alderen < 2 år var det CVK-VTE hos 37 (68,5 %). Der var ingen børn < 6 måneder med CVST i rivaroxaban-gruppen. 22 af patienterne med CVST havde en CNS-infektion (13 patienter hos rivaroxaban-gruppen og 9 patienter hos komparator-gruppen).

VTE blev provokeret med vedvarende, forbigående eller både vedvarende og forbigående risikofaktorer hos 438 (87,6 %) børn.

Patienterne fik indledende behandling med terapeutiske doser af UFH, LMH eller fondaparinux i mindst 5 dage, og de blev randomiseret i forholdet 2:1 til at få enten legemsvægtjusterede doser af rivaroxaban eller komparatorgruppen (hepariner, VKA) i en primær studiebehandlingsperiode på 3 måneder (1 måned for børn < 2 år med CVK-VTE). Ved slutningen af den primære studiebehandlingsperiode, blev den billeddiagnostiske test, der blev taget ved baseline, gentaget hvis det var klinisk muligt. Studiebehandlingen kunne på dette tidspunkt stoppes, eller efter investigatorens skøn fortsættes i op til 12 måneder (for børn < 2 år med CVK-VTE op til 3 måneder) i alt.

Det primære udfald for virkning var symptomatisk recidiverende VTE. Det primære sikkerhedsudfald var sammensætningen af større blødning og klinisk relevant ikke-større blødning (*clinically relevant non-major bleeding*, CRNMB). Alle virknings- og sikkerhedsudfald blev centralt bedømt af en uafhængig komité, der var blindet hvad angik tildeling af behandling. Resultaterne for virkning og sikkerhed vises i tabel 6 og 7 nedenfor.

Recidiverende VTE'er opstod i rivaroxaban-gruppen hos 4 ud af 335 patienter, og hos komparatorgruppen hos 5 ud af 165 patienter. Sammensætningen af større blødning og CRNMB blev rapporteret hos 10 ud af 329 patienter (3%) i behandling med rivaroxaban, og hos 3 ud af 162 patienter (1,9%) i behandling med komparator. Netto klinisk fordel (symptomatisk recidiverende VTE plus større blødningshændelser) blev rapporteret i rivaroxaban-gruppen hos 4 ud af 335 patienter, og i komparatorgruppen hos 7 ud af 165 patienter. Normaliseringen af trombebyrden på den gentagne billeddiagnostik forekom hos 128 ud af 335 patienter med rivaroxaban-behandling, og hos 43 ud af 165 patienter i komparatorgruppen. Disse fund var generelt sammenlignelige blandt aldersgrupperne. Der var 119 (36,2 %) børn med behandlingsrelaterede blødninger i rivaroxaban-gruppen og 45 (27,8 %) børn i komparator-gruppen.

Tabel 6: Virkningsresultater ved slutningen af den primære behandlingsperiode

Hændelse	Rivaroxaban N=335*	Komparator N=165*
Recidiverende VTE (primært virkningsudfald)	4 (1,2 %, 95 % CI 0,4 % – 3,0 %)	5 (3,0 %, 95 % CI 1,2 % - 6,6 %)
Sammensat: Symptomatisk recidiverende VTE + asymptomatisk forværring ved gentagen billeddiagnostik	5 (1,5 %, 95 % CI 0,6 % – 3,4 %)	6 (3,6 %, 95 % CI 1,6 % – 7,6 %)
Sammensat: Symptomatisk recidiverende VTE + asymptomatisk forværring + ingen ændring på gentagen billeddiagnostik	21 (6,3 %, 95 % CI 4,0 % – 9,2 %)	19 (11,5 %, 95 % CI 7,3 % – 17,4 %)
Normalisering på gentagen billeddiagnostik	128 (38,2 %, 95 % CI 33,0 % - 43,5 %)	43 (26,1 %, 95 % CI 19,8 % - 33,0%)
Sammensat: Symptomatisk recidiverende VTE + større blødning (netto klinisk fordel)	4 (1,2 %, 95 % CI 0,4 % - 3,0 %)	7 (4,2 %, 95 % CI 2,0 % - 8,4 %)
Dødelig eller ikke-dødelig lungeemboli	1 (0,3 %, 95 % CI 0,0 % – 1,6 %)	1 (0,6 %, 95 % CI 0,0 % – 3,1 %)

*FAS= fuldstændigt analysesæt, alle børn, der blev randomiseret

Tabel 7: Sikkerhedsresultater ved slutningen af den primære behandlingsperiode

	Rivaroxaban N=329*	Komparator N=162*
Sammensat: Større blødning + CRNMB (primært sikkerhedsudfald)	10 (3,0 %, 95 % CI 1,6 % - 5,5 %)	3 (1,9 %, 95 % CI 0,5 % - 5,3 %)
Større blødning	0 (0,0 %, 95 % CI 0,0 % - 1,1 %)	2 (1,2 %, 95 % CI 0,2 % - 4,3 %)
Behandlingsrelaterede blødninger	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

*SAF= sikkerhedsanalysesæt, alle børn, der blev randomiseret, og fik mindst 1 dosis af studielægemidlet

Virknings- og sikkerhedsprofilen for rivaroxaban var stort set sammenlignelig mellem den pædiatriske

VTE-population og den voksne DVT/LE-population. Dog var andelen af patienter med blødning højere hos den pædiatriske VTE-population sammenlignet med den voksne DVT/LE-population.

Tromboprofylakse hos pædiatriske patienter med medfødt hjertesygdom efter Fontan-indgrebet

Rivaroxabans sikkerhed og virkning som tromboprofylakse hos 110 pædiatriske patienter med medfødt hjertesygdom, som havde fået udført Fontan-indgrebet inden for 4 måneder før inklusion, blev evalueret i et prospektivt, åbent studie med 2 dele (del B aktivt kontrolleret) (UNIVERSE), hvor rivaroxaban blev anvendt som tromboprofylakse i 12 måneder, sammenlignet med acetylsalicylsyre hos børn i alderen 2 til 8 år med fysiologisk univentrikelært hjerte, som havde fået udført Fontan-indgrebet. Patienterne fik enten legemsvægtjusterede doser af rivaroxaban ([n = 76], for at matche den daglige dosis på 10 mg hos voksne) eller acetylsalicylsyre ([n = 34], ca. 5 mg/kg). Den undersøgte dosering i UNIVERSE til tromboprofylakse var således lavere end den godkendte pædiatriske dosis til behandling af VTE, og kan derfor ikke udledes fra den godkendte pædiatriske dosis til behandling af VTE.

Der blev observeret få tromboemboliske hændelser i UNIVERSE-studiet (rivaroxabangruppe (1 [1,6 %]) vs. acetylsalicylsyregruppe (3 [8,8 %])) og antallet af blødningshændelser var sammenlignelige mellem studiearmene med 5 (7,8 %) klinisk relevante blødninger (herunder 1 større) i rivaroxabangruppen vs. 3 (8,8 %, hvoraf ingen var større) i gruppen med acetylsalicylsyre.

Højrisikopatienter med tredobbelt positiv antifosfolipidsyndrom

I et åbent, investigator-sponseret, randomiseret multicenterstudie med blindet bedømmelse af endepunkter blev rivaroxaban sammenlignet med warfarin hos patienter med tidligere trombose, der var diagnosticerede med antifosfolipidsyndrom, og som havde høj risiko for tromboemboliske hændelser (positive for alle 3 antifosfolipidtest: lupus antikoagulans, antikardiolipin-antistoffer og anti-beta 2-glykoprotein I-antistoffer). Efter inklusion af 120 patienter, blev studiet standset før tid, fordi patienterne i rivaroxaban-gruppen oplevede for mange hændelser. Den gennemsnitlige opfølgningsperiode var på 569 dage. 59 patienter var randomiseret til rivaroxaban 20 mg (15 mg for patienter med en kreatinin-clearance (CrCl) på < 50 ml/min), og 61 patienter var randomiseret til warfarin (INR 2,0-3,0). Der sås tromboemboliske hændelser hos 12 % af de patienter, der var randomiseret til rivaroxaban (4 iskæmiske slagtilfælde og 3 myokardieinfarkter). Der sås ingen hændelser hos de patienter, der var randomiseret til warfarin. Der sås større blødning hos 4 patienter (7 %) i rivaroxaban-gruppen og hos 2 patienter (3 %) i warfarin-gruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

De følgende oplysninger er baseret på data indhentet fra voksne.

Rivaroxaban absorberes hurtigt, og den maksimale koncentration ($C_{\max}$) opnås 2 - 4 timer efter tabletindtagelsen.

Den orale absorption af rivaroxaban er næsten fuldstændig, og den orale biotilgængelighed er høj (80 - 100 %) for 2,5 mg- og 10 mg-tabletten uafhængigt af fastende tilstand eller fødeindtagelse.

Som følge af den begrænsede absorption konstateredes en oral biotilgængelighed på 66 % for 20 mg-tabletten under fastende betingelser. Når rivaroxaban 20 mg-tabletter tages sammen med mad, iagttages en forøgelse af middel-AUC på 39 % sammenlignet med tabletindtagelse under fastende betingelser, hvilket er et tegn på næsten fuldstændig absorption og stor oral biotilgængelighed.

Rivaroxabans farmakokinetik er tilnærmelsesvis lineær op til omkring 15 mg én gang dagligt i fastende tilstand. Med samtidig fødeindtagelse udviste rivaroxaban 10 mg-, 15 mg- og 20 mg-tabletter proportionalitet med dosis. Ved højere doser rivaroxaban vises en opløsningsbegrænset absorption med faldende biotilgængelighed og faldende absorptionsfrekvens ved øget dosis.

Der blev påvist bioækvivalens for formuleringen med granulat til oral suspension, sammenlignet med den markedsførte tablet med en dosis på 10 mg i fastende tilstand, samt for dosen på 20 mg med fødeindtagelse.

Variationen i rivaroxabans farmakokinetik er moderat med interindividuel variation (variationskoefficient) i intervallet 30-40 %.

Absorptionen af rivaroxaban er afhængig af, hvor det frigøres i mave-tarm-kanalen. Der blev rapporteret en 29 % og 56 % reduktion i AUC og $C_{\max}$, sammenlignet med tabletten, når rivaroxaban-granulat frigøres i den proksimale tyndtarm. Eksponeringen reduceres ydeligere, når rivaroxaban

frigøres i den distale tyndtarm, eller ascenderende kolon. Derfor bør administration af rivaroxaban distalt for mavesækken undgås, da dette kan medføre reduceret absorption og relateret rivaroxaban-eksponering.

Biotilgængeligheden (AUC og C_{max}) var sammenlignelig for 20 mg rivaroxaban administreret oralt som en knust tablet blandet i æblemos eller suspenderet i vand og administreret via en ernæringssonde til ventriklen, efterfulgt af et flydende måltid, sammenlignet med en hel tablet. Ud fra den forudsigelige, dosisproportionale farmakokinetiske profil for rivaroxaban er det sandsynligt, at resultaterne for biotilgængelighed i dette studie også gælder for lavere rivaroxaban-doser.

Pædiatrisk population

Børn fik en rivaroxaban-tablet eller oral suspension under eller kort tid efter de blev madet eller indtog mad, og med en typisk serveringsstørrelse af væske for at sikre en pålidelig dosering hos børn. Som for voksne absorberes rivaroxaban nemt efter oral administration som en tablet eller med formuleringen granulat til oral suspension hos børn. Der blev ikke observeret nogen forskel i absorptionshastighed eller i absorptionsgraden mellem tabletten og formuleringen granulat til oral suspension. Der foreligger ingen farmakokinetiske data efter intravenøs administration hos børn, så den absolutte biotilgængelighed af rivaroxaban hos børn er ukendt. Der blev fundet en reduktion i relativ biotilgængelighed for stigende doser (i mg/kg legemsvægt), hvilket tyder på absorptionsbegrænsninger for højere doser, selv når det tages sammen med mad. Rivaroxaban oral suspension skal tages, når børnene makes eller indtager mad (se pkt. 4.2).

Fordeling

Plasmaproteinbindingen hos voksne er høj og ligger omkring 92-95 %. Serumalbumin er hovedkomponenten i denne binding. Fordelingsvolumenet er moderat, idet V_{ss} er cirka 50 liter.

Pædiatrisk population

In vitro-data indikerer ikke relevante forskelle i rivaroxabans plasmaproteinbinding hos børn på tværs af forskellige aldersgrupper og sammenlignet med voksne. Der foreligger ingen farmakokinetiske data efter intravenøs administration af rivaroxaban til børn. V_{ss} , estimeret via populationsfarmakokinetisk modellering hos børn (aldersinterval 0 til < 18 år) efter oral administration af rivaroxaban afhænger af legemsvægten, og kan beskrives med en allometrisk funktion, med et gennemsnit på 113 l for en person med en legemsvægt på 82,8 kg.

Biotransformation og elimination

Hos voksne nedbrydes ca. 2/3 af den administrerede rivaroxabandosis ved metabolisering, hvoraf halvdelen udskilles med urinen og den anden halvdel med fæces. Den sidste tredjedel af den administrerede dosis udskilles uændret i urinen, fortrinsvis via aktiv renal sekretion.

Rivaroxaban metaboliseres via CYP3A4, CYP2J2 og CYP-uafhængige mekanismer.

Biotransformationen finder hovedsageligt sted ved oxidativ nedbrydning af morfolindelen og hydrolyse af amidbindingerne. *In vitro*-undersøgelser har vist, at rivaroxaban er et substrat for transportproteinerne P-gp (P-glycoprotein) og Bcrp (brystcancer-resistensprotein).

Uændret rivaroxaban er det vigtigste stof i humant plasma, idet der ikke forefindes nogen væsentlige eller aktive cirkulerende metabolitter. Rivaroxaban har en systemisk clearance på omkring 10 l/timer, og kan således klassificeres som et lægemiddel med lav clearance. Efter administration af 1 mg intravenøst er halveringstiden for elimination ca. 4,5 timer. Efter oral administration begrænses eliminationen af absorptionshastigheden. Eliminationen af rivaroxaban fra plasma foregår med terminale halveringstider på 5-9 timer hos unge voksne og 11-13 timer hos ældre.

Pædiatrisk population

Der foreligger ingen metabolisedata specifikke for børn. Der foreligger ingen farmakokinetiske data efter intravenøs administration af rivaroxaban til børn. CL, estimeret via populationsfarmakokinetisk modellering hos børn (aldersinterval 0 til < 18 år) efter oral administration af rivaroxaban afhænger af legemsvægten, og kan beskrives med en allometrisk funktion, med et gennemsnit på 8 l/t for en person med en legemsvægt på 82,8 kg. De geometriske gennemsnitsværdier for dispositionshalveringstider ($t_{1/2}$), estimeret via populationsfarmakokinetisk modellering, falder med yngre alder, og var i intervallet fra 4,2 t hos unge til ca. 3 t hos børn i alderen 2-12 år, ned til 1,9 og 1,6 t hos børn i alderen hhv. 0,5 år - under 2 år og under 0,5 år.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Der foreligger ingen kliniske data hos børn med nedsat leverfunktion. Hos voksne udviste cirrosepatienter med let nedsat leverfunktion (klassificeret som Child-Pugh-score A) kun mindre ændringer i rivaroxabans farmakokinetik (gennemsnitlig stigning i AUC for rivaroxaban på 1,2 gange), hvilket næsten er sammenligneligt med den tilsvarende raske kontrolgruppe. Hos cirrosepatienter med moderat nedsat leverfunktion (klassificeret som Child-Pugh-score B) steg det gennemsnitlige AUC for rivaroxaban signifikant med 2,3 gange sammenlignet med raske frivillige. Ubunden AUC var øget med en faktor 2,6. Disse patienter havde også nedsat renal elimination af rivaroxaban i lighed med patienter med moderat nedsat nyrefunktion. Der foreligger ikke data om patienter med svært nedsat leverfunktion.

Hæmningen af faktor Xa-aktiviteten steg med en faktor på 2,6 hos patienter med moderat nedsat leverfunktion sammenlignet med raske frivillige. PT-forlængelsen steg ligeledes med en faktor på 2,1. Patienter med moderat nedsat leverfunktion var mere følsomme over for rivaroxaban. Det resulterede i et stejlere PK/PD-forhold mellem koncentration og PT.

Rivaroxaban er kontraindiceret hos patienter med leversygdom, der er forbundet med koagulationsdefekt og en klinisk relevant blødningsrisiko, herunder cirrosepatienter med Child-Pugh B og C (se pkt. 4.3).

Nedsat nyrefunktion

Der foreligger ingen kliniske data hos børn i alderen 1 år eller ældre med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) eller hos børn under 1 år med serum-kreatininresultater over det 97,5. percentil (se pkt. 4.4).

Hos voksne sås der en stigning i eksponeringen for rivaroxaban, der var korreleret med reduktionen i nyrefunktionen. Dette blev vurderet ved målinger af patienternes kreatininclearance. Hos personer med mild (kreatininclearance 50 - 80 ml/min), moderat (kreatininclearance 30 - 49 ml/min) og svær (kreatininclearance 15 - 29 ml/min) nedsat nyrefunktion sås der en stigning i plasmakoncentrationerne af rivaroxaban (AUC) på henholdsvis 1,4, 1,5 og 1,6 gange. Tilsvarende stigninger i de farmakodynamiske effekter var mere udtalte. Hos personer med let, moderat og svært nedsat nyrefunktion var den samlede hæmning af faktor Xa-aktiviteten øget med en faktor på henholdsvis 1,5, 1,9 og 2,0 sammenlignet med raske frivillige. PT-forlængelsen steg ligeledes med en faktor på henholdsvis 1,3, 2,2 og 2,4. Der foreligger ingen data om patienter med kreatininclearance på $< 15 \text{ ml/min}$.

På grund af rivaroxabans høje plasmaproteinbinding forventes det ikke, at lægemidlet er dialyserbart.

Køn

Hos voksne var der ingen klinisk relevante forskelle mellem mandlige og kvindelige patienter, hvad angår farmakokinetik og farmakodynamik. En udforskende analyse afdækkede ikke relevante forskelle i rivaroxaban-eksponeringen mellem drenge og piger.

Forskellige vægtkategorier

Hos voksne havde ekstrem legemsvægt ($< 50 \text{ kg}$ eller $> 120 \text{ kg}$) kun ringe indvirkning på rivaroxabans plasmakoncentrationer (under 25 %). Hos børn doseres rivaroxaban baseret på legemsvægt. En udforskende analyse hos børn afdækkede ikke en relevant påvirkning af undervægt eller overvægt på rivaroxaban-eksponeringen.

Interetniske forskelle

Hos voksne blev der ikke observeret nogen klinisk relevante interetniske forskelle mellem kaukasiske (hvide), afroamerikanske, latinamerikanske, japanske eller kinesiske patienter, hvad angår rivaroxabans farmakokinetik og farmakodynamik.

En udforskende analyse afdækkede ikke relevante interetniske forskelle i rivaroxaban-eksponering blandt japanske, kinesiske eller asiatiske børn uden for Japan og Kina, sammenlignet med den relevante samlede pædiatriske population.

Farmakokinetiske data for patienter

Hos pædiatriske patienter med akut VTE, der fik legemsvægtjusteret rivaroxaban, hvilket førte til en eksponering svarende til den hos voksne DVT-patienter, som fik en dosis på 20 mg én gang dagligt, er de geometriske gennemsnitskoncentrationer (90 % interval) ved prøvetagningsintervaller, der stort set repræsenterer maksimums- og minimumskoncentrationer i løbet af dosisintervallet, opsummeret i tabel 8.

Tabel 8: Opsummerende statistik (geometrisk gennemsnit (90 % interval)) af rivaroxaban steady-state plasmakoncentrationer (mikrog/l) pr. doseringsprogram og alder

Tids-intervaller								
o.d.	N	12 < 18 år	N	6- < 12 år				
2,5-4t efter	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24t efter	151	20,6 (5,69-66,5)	24	15,9 (3,42-45,5)				
b.i.d	N	6-< 12 år	N	2-< 6 år	N	0,5-< 2 år		
2,5-4t efter	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16t efter	33	26,0 (7,99-94,9)	37	22,2 (0,25-127)	3	10,7 (n.c.-n.c.)		
t.i.d	N	2-< 6 år	N	Fødsel -< 2 år	N	0,5-< 2 år	N	Fødsel -< 0,5 år
0,5-3t efter	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8t efter	5	33,2 (18,7-99,7)	23	18,7 (10,1-36,5)	12	21,4 (10,5-65,6)	11	16,1 (1,03-33,6)

o.d. = én gang dagligt, b.i.d. = to gange dagligt, t.i.d. tre gange dagligt, n.c. = ikke beregnet

Værdier under den nedre kvantificeringsgrænse (*lower limit of quantification*, LLOQ) blev substitueret med 1/2 LLOQ for statistiske beregninger (LLOQ = 0,5 mikrog/l).

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Det farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold (PK/PD) mellem rivaroxabans plasmakoncentrationer og forskellige PD-endepunkter (faktor Xa-hæmning, PT, aPTT, Heptest) er blevet evalueret efter indgivelse i et bredt dosisinterval (5-30 mg to gange dagligt). Forholdet mellem koncentrationen af rivaroxaban og faktor Xa-aktiviteten blev bedst beskrevet af en E_{max}-model. Den lineære interceptmodel beskrev generelt data bedre for PT. Hældningen varierede betydeligt afhængig af de forskellige anvendte PT-reagenser. Når der blev anvendt Neoplastin PT, var baseline PT omkring 13 s og hældningen var omkring 3-4 s/(100 mikrog/l). Resultaterne af PK/PD-analyserne i fase II og III var konsistente med de data, der blev fundet hos raske forsøgspersoner.

5.3 Non-klinske sikkerhedsdata

Non-klinske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologisk, toksicitet efter en enkeltdosis, fototoksicitet, genotoksicitet, karcinogenicitet og juvenil toksicitet.

De effekter, der blev observeret ved toksicitetsstudier ved multiple doser, skyldtes hovedsageligt rivaroxabans unormalt høje farmakodynamiske aktivitet. Hos rotter ansås de øgede IgG- og IgA-plasmaniveauer for at være klinisk relevante eksponeringsniveauer.

Der sås ingen virkning på fertiliteten hos han- eller hunrotter. Dyrestudier har vist reproduktionstoksicitet, der er relateret til rivaroxabans farmakologiske virkningsmekanisme (f.eks. blødningskomplikationer). Embryo-føtal-toksicitet (post-implantationstab, forsinket/progressiv knogledannelse, hepatiske multiple svagt farvede pletter) og et øget antal tilfælde af almindelige misdannelser samt ændringer i placenta blev set ved klinisk relevante plasmakoncentrationer. I et præ- og postnatalt studie i rotter blev der set nedsat levedygtighed hos afkommet ved doser, der var toksiske for moderdyrene.

Rivaroxaban blev testet hos ungrotter med en varighed af behandlingen på op til 3 måneder, startende på postnatal dag 4, der viser en stigning i peri-insular blødninger, som ikke er dosisrelateret. Der blev ikke observeret evidens for organspecifik toksicitet.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Citronsyre, vandfri (E 330)

Hypromellose (2910)

Mannitol (E 421)

Mikrokrystallinsk cellulose og carmellosenatrium

Natriumbenzoat (E 211)

Sucralose (E955)

Xanthangummi (E 415)

Smag sød og cremet: smagsstoffer, maltodextrin (majs), propylenglycol (E 1520) og akaciegummi (E 414).

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Efter rekonstitution er suspensionen stabil i 14 dage.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Må ikke nedfryses.

Opbevares opret efter rekonstitution.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Xarelto 1 mg/ml granulat til oral suspension er pakket i en foldeæske, der indeholder:

- For børn der vejer **mindre end 4 kg:**
 - 2,625 g granulat, svarende til 51,7 mg rivaroxaban, i 1 brun glasflaske, til rekonstitution i 50 ml vand, som er lukket med et børnesikret skruelåg.
 - 2 blå sprøjter 1 ml med 0,1 ml inddelinger
 - 1 adapter til flasker og blå sprøjter
 - 1 vandsprøjte 50 ml med 1 ml inddelinger

eller

- For børn der vejer **4 kg eller mere:**
 - 5,25 g granulat, svarende til 103,4 mg rivaroxaban, i 1 brun glasflaske, til rekonstitution i 100 ml vand, som er lukket med et børnesikret skruelåg.
 - 2 blå sprøjter 5 ml med 0,2 ml inddelinger
 - 2 blå sprøjter 10 ml med 0,5 ml inddelinger
 - 1 adapter til flasker og blå sprøjter
 - 1 vandsprøjte 100 ml med 2 ml inddelinger

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Suspension

Før administration skal granulatet suspenderes til en homogen suspension med vand uden brus, som vil give en endelig koncentration på 1 mg per ml.

Mængden af vand, som skal bruges, er:

- 50 ml til flasken indeholdende 2,625 g granulat (51,7 mg rivaroxaban), med et endeligt totalt volumen på 51,7 ml efter rekonstitution
- 100 ml til flasken indeholdende 5,25 g granulat (103,4 mg rivaroxaban), med et endeligt totalt volumen på 103,4 ml efter rekonstitution

Flasken skal omrystes efter rekonstitution i 60 sekunder og før hver dosis i 10 sekunder. Efter rekonstitution er lægemidlet en hvid til råhvid suspension.

For administration af dosis efter rekonstitution medfølger der blå sprøjter (1 ml, 5 ml eller 10 ml) (se pkt 4.2, tabel 1).

Fuldstændige detaljer om forberedelse og administration af den orale suspension kan ses i brugsanvisningen, som leveres med lægemidlet, eller i en træningsvideo, som kan ses via en QR-kode, som er påtrykt på patientkortet, som også leveres med lægemidlet.

Suspensionen kan gives via en nasogastrisk sonde eller anden ernæringssonde til ventriklen. Placeringen af sonden i maven skal bekræftes før administration af Xarelto. Da absorptionen af rivaroxaban afhænger af frigivelsesstedet for det aktive stof, bør administration af rivaroxaban distalt for mavesækken undgås, da det kan føre til en nedsat absorption og dermed en nedsat eksponering for det aktive stof. Efter administration skal sonden skylles med vand. Dette skal så straks følges af enteral ernæring.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/472/050-051

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 30. september 2008

Dato for seneste fornyelse: 22. maj 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel er tilgængelig på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG FOR
 BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
 VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
 MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
 HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
 LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller (de fremstillere), der er ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Italien

Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Tyskland

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet er receptpligtigt.

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

- **Yderligere risikominimeringsforanstaltninger**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden lanceringen af lægemidlet fremstille uddannelsesmateriale rettet mod de læger, som forventes at ordinere/anvende Xarelto. Dette uddannelsesmateriale skal øge opmærksomheden om den potentielle risiko for blødning ved behandling med Xarelto og give vejledning i, hvorledes denne risiko håndteres.

Uddannelsesmaterialet til læger skal indeholde:

- Produktresumé
- Vejledning til den ordinerende læge
- Patientkort [Teksten til kortet fremgår af bilag III]
- Patientkort (Xarelto granulat til oral suspension) [Teksten til kortet fremgår af bilag III]

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sammen med den nationale ansvarlige myndighed i hvert medlemsland godkende indhold og udformning af vejledningen til den ordinerende læge samt en kommunikationsplan forud for udlevering af uddannelsesmaterialet. Vejledningen til den ordinerende læge skal indeholde følgende hovedpunkter om sikkerhed:

- Oplysning om populationer med potentielt højere risiko for blødninger
- Anbefalinger til dosisnedsættelse i risikopopulationer
- Vejledning om skift fra eller til rivaroxaban-behandling
- Behovet for at tage 15 mg- og 20 mg-tabletterne sammen med mad
- Håndtering af tilfælde af overdosering
- Brugen af koagulationstests og tolkning af samme
- At alle patienter skal have vejledning i:
 - Tegn eller symptomer på blødning, og hvornår man skal kontakte sundhedspersonale
 - Vigtigheden af behandlingscompliance
 - Nødvendigheden af at tage 15 mg- og 20 mg-tabletterne sammen med mad
 - Nødvendigheden af altid at have patientkortet, der følger med hver lægemiddelpakke, på sig
 - Nødvendigheden af at oplyse sundhedspersonalet om, at man tager Xarelto, hvis man skal opereres eller have foretaget andre former for indgreb.
- At alle forældre/omsorgspersoner til pædiatriske patienter og alle pædiatriske patienter, som administrerer Xarelto granulat til oral suspension, skal have vejledning i:
 - Rekonstitution og dosering af den orale suspension

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal også lægge et patientkort i hver lægemiddelpakke. Teksten til kortet fremgår af bilag III.

For at sikre korrekt rekonstitution og håndtering af Xarelto granulat til oral suspension vil indehaveren af markedsføringstilladelsen stille en træningsvideo til rådighed til sundhedspersoner og omsorgspersoner, som kan findes elektronisk på virksomhedens hjemmeside (i henhold til lokale retningslinjer). I overensstemmelse med den kommunikationsplan, som er godkendt af den nationale ansvarlige myndighed, skal indehaveren af markedsføringstilladelsen sende en orientering til potentielle ordinerende læger med information omkring lokationen af træningsvideoen, nødvendigheden af træningen samt dokumentation af træningen.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE FOR 2,5 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xarelto 2,5 mg filmovertukne tabletter
rivaroxaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 2,5 mg rivaroxaban.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Yderligere oplysninger kan findes i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmovertukne tabletter
20 filmovertukne tabletter
28 filmovertukne tabletter
30 filmovertukne tabletter
56 filmovertukne tabletter
60 filmovertukne tabletter
98 filmovertukne tabletter
168 filmovertukne tabletter
196 filmovertukne tabletter
10 x 1 filmovertukne tabletter
100 x 1 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE-ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/472/025	14 filmovertukne tabletter	(PP/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/026	28 filmovertukne tabletter	(PP/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/027	56 filmovertukne tabletter	(PP/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/028	60 filmovertukne tabletter	(PP/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/029	98 filmovertukne tabletter	(PP/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/030	168 filmovertukne tabletter	(PP/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/031	196 filmovertukne tabletter	(PP/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/032	10 x 1 filmovertukne tabletter	(PP/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/033	100 x 1 filmovertukne tabletter	(PP/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/035	30 filmovertukne tabletter	(PP/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/041	20 filmovertukne tabletter	(PP/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/047	14 filmovertukne tabletter	(PVC/PVDC/aluminiumsfolieblister)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Xarelto 2,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE MED MULTIPAKKE (MED BLUE BOX) FOR 2.5 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xarelto 2,5 mg filmovertrukne tabletter
rivaroxaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 2,5 mg rivaroxaban.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Yderligere oplysninger kan findes i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakke: 100 (10 pakker med 10 x 1) filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE-
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/472/034 100 filmovertrukne tabletter (10 x 10 x 1) (multipakke)
(PP/Aluminiumsfolieblistre)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Xarelto 2,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE MED MULTIPAKKE (UDEN BLUE BOX) FOR 2.5 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xarelto 2,5 mg filmovertukne tabletter
rivaroxaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 2,5 mg rivaroxaban.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Yderligere oplysninger kan findes i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 x 1 filmovertukne tabletter
Del af en multipakke. Må ikke sælges enkeltvis.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE-
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/472/034 100 filmovertrukne tabletter (10 x 10 x 1) (multipakke)
(PP/Aluminiumsfolieblistre)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Xarelto 2,5 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**ENKELTDOSIS BLISTER (10 X 1 TABLETTER) FOR 2,5 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xarelto 2,5 mg tabletter
rivaroxaban

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer (logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER MED 10 TABLETTER FOR 2,5 MG****1 LÆGEMIDLETS NAVN**

Xarelto 2,5 mg tabletter
rivaroxaban

2 NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer (logo)

3 UDLØBSDATO

EXP

4 BATCHNUMMER

Lot

5 ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER INDEHOLDENDE 14 TABLETTER FOR 2,5 MG****1 LÆGEMIDLETS NAVN**

Xarelto 2,5 mg tabletter
rivaroxaban

2 NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer (logo)

3 UDLØBSDATO

EXP

4 BATCHNUMMER

Lot

5 ANDET

Man
Tir
Ons
Tor
Fre
Lør
Søn

sol som symbol
måne som symbol

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE OG ETIKET TIL HDPE-BEHOLDER FOR 2,5 MG

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xarelto 2,5 mg filmovertukne tabletter
rivaroxaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 2,5 mg rivaroxaban.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Yderligere oplysninger kan findes i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE-
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/1/08/472/046 100 filmovertrukne tabletter (HDPE-beholder)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel. (gælder kun etiket på plastbeholder, gælder ikke ydre emballage)

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Xarelto 2,5 mg (gælder kun ydre emballage, gælder ikke etiket på plastbeholder)

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. (gælder kun ydre emballage, gælder ikke etiket på plastbeholder)

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC (gælder kun ydre emballage, gælder ikke etiket på plastbeholder)
SN (gælder kun ydre emballage, gælder ikke etiket på plastbeholder)
NN (gælder kun ydre emballage, gælder ikke etiket på plastbeholder)

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE FOR 10 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xarelto 10 mg filmovertrukne tabletter
rivaroxaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 10 mg rivaroxaban.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Yderligere oplysninger kan findes i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 filmovertrukne tabletter
10 filmovertrukne tabletter
14 filmovertrukne tabletter
28 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
98 filmovertrukne tabletter
10 x 1 filmovertrukne tabletter
100 x 1 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE-ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/472/001	5 filmovertrukne tabletter	(PVC/PVDC/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/002	10 filmovertrukne tabletter	(PVC/PVDC/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/003	30 filmovertrukne tabletter	(PVC/PVDC/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/004	100 x 1 filmovertrukne tabletter	(PVC/PVDC/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/005	5 filmovertrukne tabletter	(PP/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/006	10 filmovertrukne tabletter	(PP/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/007	30 filmovertrukne tabletter	(PP/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/008	100 x 1 filmovertrukne tabletter	(PP/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/009	10 x 1 filmovertrukne tabletter	(PVC/PVDC/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/010	10 x 1 filmovertrukne tabletter	(PP/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/042	14 filmovertrukne tabletter	(PP/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/043	28 filmovertrukne tabletter	(PP/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/044	98 filmovertrukne tabletter	(PP/aluminiumsfolieblister)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Xarelto 10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE TIL MULTIPAKKE (MED BLUE BOX) FOR 10 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xarelto 10 mg filmovertrukne tabletter
rivaroxaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 10 mg rivaroxaban

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Yderligere oplysninger kan findes i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakke: 100 (10 pakker med 10 x 1) filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE-
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germany

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/1/08/472/022 100 filmovertrukne tabletter (10 x 10 x 1) (multipakke)
(PP/aluminiumsfolieblister)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Xarelto 10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**INDRE ÆSKE I MULTIPAKKE (UDEN BLUE BOX) FOR 10 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xarelto 10 mg filmovertrukne tabletter
rivaroxaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 10 mg rivaroxaban

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Yderligere oplysninger kan findes i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 x 1 filmovertrukne tabletter.
Del af multipakke. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE-
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germany

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/1/08/472/022 100 filmovertrukne tabletter (10 x 10 x 1) (multipakke)
(PP/aluminiumsfolieblistre)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Xarelto 10 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER MED 10 TABLETTER FOR 10 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xarelto 10 mg tabletter
rivaroxaban

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer (logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER MED 14 TABLETTER FOR 10 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xarelto 10 mg tabletter
rivaroxaban

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer (logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

Man
Tir
Ons
Tor
Fre
Lør
Søn

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE OG ETIKET TIL HDPE-BEHOLDER FOR 10 MG

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xarelto 10 mg fillovertrukne tabletter
rivaroxaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver fillovertrukken tablet indeholder 10 mg rivaroxaban

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Yderligere oplysninger kan findes i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 fillovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE-
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germany

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/1/08/472/045 100 filmovertrukne tabletter (HDPE-beholder)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel. (gælder kun etiket på plastbeholder, gælder ikke ydre emballage)

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Xarelto 10 mg (gælder kun ydre emballage, gælder ikke etiket på plastbeholder)

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. (gælder kun ydre emballage, gælder ikke etiket på plastbeholder)

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC (gælder kun ydre emballage, gælder ikke etiket på plastbeholder)
SN (gælder kun ydre emballage, gælder ikke etiket på plastbeholder)
NN (gælder kun ydre emballage, gælder ikke etiket på plastbeholder)

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE FOR 15 MG****1 LÆGEMIDLETS NAVN**

Xarelto 15 mg filmovertukne tabletter
rivaroxaban

2 ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoverttrukket tablet indeholder 15 mg rivaroxaban.

3 LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Yderligere oplysninger kan findes i indlægssedlen.

4 LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmoverttrukne tabletter
14 filmoverttrukne tabletter
28 filmoverttrukne tabletter
42 filmoverttrukne tabletter
98 filmoverttrukne tabletter
10 × 1 filmoverttrukne tabletter
100 × 1 filmoverttrukne tabletter

5 ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6 SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7 EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8 UDLØBSDATO**

EXP

9 SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10	EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE-ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF
-----------	---

11	NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
-----------	--

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12	MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)
-----------	---

EU/1/08/472/011	14 filmovertrukne tabletter	(PP/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/012	28 filmovertrukne tabletter	(PP/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/013	42 filmovertrukne tabletter	(PP/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/014	98 filmovertrukne tabletter	(PP/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/015	10 x 1 filmovertrukne tabletter	(PP/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/016	100 x 1 filmovertrukne tabletter	(PP/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/038	10 filmovertrukne tabletter	(PP/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/048	14 filmovertrukne tabletter	(PVC/PVDC/aluminiumsfolieblister)

13	BATCHNUMMER
-----------	--------------------

Lot

14	GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
-----------	--

15	INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN
-----------	---

16	INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT
-----------	-------------------------------------

Xarelto 15 mg

17	ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE
-----------	---

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18.	ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
------------	--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE TIL MULTIPAKKE (MED BLUE BOX) FOR 15 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xarelto 15 mg filmovertrukne tabletter
rivaroxaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 15 mg rivaroxaban

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Yderligere oplysninger kan findes i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakke: 100 (10 pakker med 10 x 1) filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE-
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germany

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/1/08/472/023 100 filmovertrukne tabletter (10 x 10 x 1) (multipakke)
(PP/aluminiumsfolieblistre)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Xarelto 15 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**INDRE ÆSKE I MULTIPAKKE (UDEN BLUE BOX) FOR 15 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xarelto 15 mg filmovertrukne tabletter
rivaroxaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 15 mg rivaroxaban

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Yderligere oplysninger kan findes i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 x 1 filmovertrukne tabletter.
Del af multipakke. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE-
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germany

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/1/08/472/023 100 filmovertrukne tabletter (10 x 10 x 1) (multipakke)
(PP/aluminiumsfolieblistre)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Xarelto 15 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

ENKELTDOSISBLISTERPAKNING (10×1 TABLET) FOR 15 MG

1 LÆGEMIDLETS NAVN

Xarelto 15 mg tabletter
rivaroxaban

2 NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer (logo)

3 UDLØBSDATO

EXP

4 BATCHNUMMER

Lot

5 ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER INDEHOLDENDE 14 TABLETTER FOR 15 MG****1 LÆGEMIDLETS NAVN**

Xarelto 15 mg tabletter
rivaroxaban

2 NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer (logo)

3 UDLØBSDATO

EXP

4 BATCHNUMMER

Lot

5 ANDET

Man
Tir
Ons
Tor
Fre
Lør
Søn

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER INDEHOLDENDE 10 TABLETTER FOR 15 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xarelto 15 mg tabletter
rivaroxaban

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer (logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMBER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE OG ETIKET TIL HDPE-BEHOLDER FOR 15 MG

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xarelto 15 mg filmovertrukne tabletter
rivaroxaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 15 mg rivaroxaban.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Yderligere oplysninger kan findes i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE-
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germany

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/1/08/472/036 100 filmovertrukne tabletter (HDPE-beholder)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel. (gælder kun etiket på plastbeholder, gælder ikke ydre emballage)

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Xarelto 15 mg (gælder kun ydre emballage, gælder ikke etiket på plastbeholder)

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. (gælder kun ydre emballage, gælder ikke etiket på plastbeholder)

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC (gælder kun ydre emballage, gælder ikke etiket på plastbeholder)
SN (gælder kun ydre emballage, gælder ikke etiket på plastbeholder)
NN (gælder kun ydre emballage, gælder ikke etiket på plastbeholder)

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE FOR 20 MG****1 LÆGEMIDLETS NAVN**

Xarelto 20 mg filmoovertrukne tabletter
rivaroxaban

2 ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 20 mg rivaroxaban.

3 LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Yderligere oplysninger kan findes i indlægssedlen.

4 LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmoovertrukne tabletter
14 filmoovertrukne tabletter
28 filmoovertrukne tabletter
98 filmoovertrukne tabletter
10 × 1 filmoovertrukne tabletter
100 × 1 filmoovertrukne tabletter

5 ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6 SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7 EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8 UDLØBSDATO**

EXP

9 SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10	EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE-ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF
-----------	---

11	NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
-----------	--

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12	MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)
-----------	---

EU/1/08/472/017	14 filmovertukne tabletter	(PP/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/018	28 filmovertukne tabletter	(PP/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/019	98 filmovertukne tabletter	(PP/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/020	10 x 1 filmovertukne tabletter	(PP/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/021	100 x 1 filmovertukne tabletter	(PP/aluminiumsfolieblister)
EU/1/08/472/039	10 filmovertukne tabletter	(PP/Aluminiumsfolieblister)
EU/0/08/472/049	14 filmovertukne tabletter	(PVC/PVDC/aluminiumsfolieblister)

13	BATCHNUMMER
-----------	--------------------

Lot

14	GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
-----------	--

15	INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN
-----------	---

16	INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT
-----------	-------------------------------------

Xarelto 20 mg

17	ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE
-----------	---

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18.	ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
------------	--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE TIL MULTIPAKKE (MED BLUE BOX) FOR 20 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xarelto 20 mg filmovertrukne tabletter
rivaroxaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 20 mg rivaroxaban

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Yderligere oplysninger kan findes i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakke: 100 (10 pakker med 10 x 1) filmovertrukne tabletter.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE-
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germany

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/1/08/472/024 100 filmovertrukne tabletter (10 x 10 x 1) (multipakke)
(PP/aluminiumsfolieblistre)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Xarelto 15 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**INDRE ÆSKE I MULTIPAKKE (UDEN BLUE BOX) FOR 20 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xarelto 20 mg filmovertrukne tabletter
rivaroxaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 20 mg rivaroxaban

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Yderligere oplysninger kan findes i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 x 1 filmovertrukne tabletter.
Del af multipakke. Må ikke sælges separat.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE-
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germany

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER(-NUMRE)

EU/1/08/472/024 100 filmovertrukne tabletter (10 x 10 x 1) (multipakke)
(PP/aluminiumsfolieblistre)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Xarelto 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

.

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP ENKELTDOSISBLISTERPAKNING (10×1 TABLETTER) FOR 20 MG

1 LÆGEMIDLETS NAVN

Xarelto 20 mg tabletter
rivaroxaban

2 NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer (logo)

3 UDLØBSDATO

EXP

4 BATCHNUMMER

Lot

5 ANDET

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER INDEHOLDENDE 14 TABLETTER FOR 20 MG****1 LÆGEMIDLETS NAVN**

Xarelto 20 mg tabletter
rivaroxaban

2 NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer (logo)

3 UDLØBSDATO

EXP

4 BATCHNUMMER

Lot

5 ANDET

Man
Tir
Ons
Tor
Fre
Lør
Søn

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP**BLISTER INDEHOLDENDE 10 TABLETTER FOR 20 MG****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xarelto 20 mg tabletter
rivaroxaban

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer (logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMBER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE OG ETIKET TIL HDPE-BEHOLDER FOR 20 MG

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xarelto 20 mg filmoovertrukne tabletter
rivaroxaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmoovertrukket tablet indeholder 20 mg rivaroxaban.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Yderligere oplysninger kan findes i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 filmoovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE-
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Germany

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/472/037 100 filmovertrukne tabletter (HDPE-beholder)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel. (gælder kun etiket til plastbeholder, gælder ikke ydre emballage)

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Xarelto 20 mg (gælder kun ydre emballage, gælder ikke etiket til plastbeholder)

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator. (gælder kun ydre emballage, gælder ikke etiket til plastbeholder)

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC (gælder kun ydre emballage, gælder ikke etiket til plastbeholder)
SN (gælder kun ydre emballage, gælder ikke etiket til plastbeholder)
NN (gælder kun ydre emballage, gælder ikke etiket til plastbeholder)

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE TIL STARTPAKNING (42 FILMOVERTRUKNE TABLETTER MED 15 MG OG 7 FILMOVERTRUKNE TABLETTER MED 20 MG) (MED BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg
filmoovertrukne tabletter
rivaroxaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver rød filmovertrukket tablet for uge 1, 2 og 3 indeholder 15 mg rivaroxaban.
Hver rødbrune filmovertrukket tablet for uge 4 indholder 20 mg rivaroxaban.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Yderligere oplysninger kan findes i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hver pakke med 49 filmovertrukne tabletter indeholder:
42 filmovertrukne tabletter hver med 15 mg rivaroxaban
7 filmovertrukne tabletter hver med 20 mg rivaroxaban

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

Startpakning

Denne startpakning anvendes kun i de første 4 behandlingsuger.

DOSERING:

Dag 1 til 21: Én 15 mg-tablet to gange dagligt (én 15 mg tablet morgen og én tablet aften) sammen med mad.

Fra dag 22: Én 20 mg-tablet én gang dagligt (på samme tidspunkt hver dag) sammen med mad.

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE-ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/472/040

42 filmovertukne tabletter med hver 15 mg rivaroxaban og
7 filmovertukne tabletter med hver 20 mg rivaroxaban
(startpakning)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**OMSLAG MED STARTPAKNING (42 FILMOVERTRUKNE TABLETTER MED 15 MG OG 7 FILMOVERTRUKNE TABLETTER MED 20 MG) (UDEN BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg
filmoovertrukne tabletter
rivaroxaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver rød filmovertrukket tablet for uge 1, 2 og 3 indeholder 15 mg rivaroxaban.
Hver rødbrun filmovertrukket tablet for uge 4 indholder 20 mg rivaroxaban.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Yderligere oplysninger kan findes i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hver pakke med 49 filmovertrukne tabletter indeholder:
42 filmovertrukne tabletter hver med 15 mg rivaroxaban
7 filmovertrukne tabletter hver med 20 mg rivaroxaban

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Oral anvendelse.

Startpakning

Denne startpakning anvendes kun i de første 4 behandlingsuger.

Bag- og forside

DOSERING og DOSERINGSPLAN:

Dag 1 til 21: Én 15 mg-tablet to gange dagligt (én 15 mg-tablet morgen og én tablet aften) sammen med mad.

Fra dag 22: Én 20 mg-tablet én gang dagligt (på samme tidspunkt hver dag) sammen med mad.

Indledende behandling Xarelto 15 mg to gange dagligt Første 3 uger

Fortsat behandling Xarelto 20 mg én gang dagligt Fra uge 4 og frem Konsultér din læge for at sikre fortsat behandling.

Tages sammen med mad.

Xarelto 15 mg
Behandlingsstart
15 mg

to gange dagligt
Startdato
UGE 1, UGE 2, UGE 3
Dag 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

sol som symbol
måne som symbol

Dosisændring
Xarelto 20 mg
20 mg
én gang dagligt
tages på samme tidspunkt hver dag
Dato for dosisændring
UGE 4
DAG 22 DAG 23 DAG 24 DAG 25 DAG 26 DAG 27 DAG 28

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE-
ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/472/040

42 filmovertrukne tabletter med hver 15 mg rivaroxaban og
7 filmovertrukne tabletter med hver 20 mg rivaroxaban
(startpakning)

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

Receiptpligtigt lægemiddel

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER MED STARTPAKNING I OMSLAG (42 FILMOVERTRUKNE TABLETTER MED 15 MG OG 7 FILMOVERTRUKNE TABLETTER MED 20 MG)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xarelto 15 mg tabletter
Xarelto 20 mg tabletter
rivaroxaban

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer (logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMBER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE TIL GLASFLASKEN 100 ML (GRANULAT) (MED BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xarelto 1 mg/ml granulat til oral suspension
rivaroxaban
Til børn, der vejer under 4 kg

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Granulatet indeholder 19,69 mg rivaroxaban pr. gram.
Glasflasken indeholder 51,7 mg rivaroxaban.
Efter rekonstitution indeholder den orale suspension 1 mg rivaroxaban pr. ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natriumbenzoat (E 211). Yderligere oplysninger kan findes i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat til oral suspension
Flasken indeholder 2,625 g granulat, der skal resuspenderes i 50 ml vand.

1 flaske med granulat
1 vandsprøjte 50 ml
2 blå sprøjter 1 ml (flydende doseringsudstyr)
1 adapter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Du bør bede apotekspersonalet eller lægen om at udfylde receptoplysningerne:

Barnets legemsvægt: kg

Dosis til barnet: ml

Denne dosis skal gives til barnet tre gange om dagen

Omrystes efter forberedelse i mindst 60 sekunder.

Omrystes før hver anvendelse i mindst 10 sekunder.



Oral anvendelse kun efter forberedelse.

Læs indlægssedlen og brugsanvisningen før brug.

51,7 mg rivaroxaban i et totalt volumen på 51,7 ml (efter rekonstitution med 50 ml vand)

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER
--

8. UDLØBSDATO

EXP

Efter forberedelse er suspensionen stabil i 14 dage.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Må ikke nedfryses. Opbevares opretstående efter forberedelse.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/472/050

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

Xarelto 1 mg/ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

ETIKET TIL GLASFLASKE 100 ML (GRANULAT) (UDEN BLÅBOKS)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xarelto 1 mg/ml granulat til oral suspension
rivaroxaban

Til børn, der vejer under 4 kg.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Granulatet indeholder 19,69 mg rivaroxaban pr. gram.
Flasken indeholder 51,7 mg rivaroxaban.
Efter forberedelse indeholder den orale suspension 1 mg rivaroxaban pr. ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natriumbenzoat (E 211). Yderligere oplysninger kan findes i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat til oral suspension
2,625 g granulat, der skal resuspenderes i 50 ml vand.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Omrystes efter forberedelse i mindst 60 sekunder.
Omrystes før hver anvendelse i mindst 10 sekunder.



Oral anvendelse kun efter forberedelse.
Læs indlægssedlen og brugsanvisningen før brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato (= forberedelsesdato + 14 dage):

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Må ikke nedfryses. Opbevares opretstående efter forberedelse.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/472/050

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Lægemidlet er receptpligtigt.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

YDRE ÆSKE TIL GLASFLASKEN 250 ML (GRANULAT) (MED BLUE BOX)

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xarelto 1 mg/ml granulat til oral suspension
rivaroxaban
Til børn, der vejer 4 kg og derover.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Granulatet indeholder 19,69 mg rivaroxaban pr. gram.
Flasken indeholder 103,4 mg rivaroxaban.
Efter forberedelse indeholder den orale suspension 1 mg rivaroxaban pr. ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natriumbenzoat (E 211). Yderligere oplysninger kan findes i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat til oral suspension

Flasken indeholder 5,25 g granulat, der skal resuspenderes i 100 ml vand.

1 flaske med granulat
1 vandsprøjte 100 ml
2 blå sprøjter 5 ml
2 blå sprøjter 10 ml
1 adapter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Du bør bede apotekspersonalet eller lægen om at udfylde receptoplysninger:

Barnets legemsvægt: kg

Dosis til barnet: ml

Denne dosis skal gives til barnet (afkryds i feltet):

- ☐ En gang dagligt
- ☐ To gange dagligt
- ☐ Tre gange dagligt

Omrystes efter forberedelse i mindst 60 sekunder.
Omrystes før hver anvendelse i mindst 10 sekunder.



Oral anvendelse kun efter forberedelse.
Læs indlægssedlen og brugsanvisningen før brug.

103,4 mg rivaroxaban i et totalt volumen på 103,4 ml (efter rekonstitution med 100 ml vand)

6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES UTILGÆNGELIGT FOR BØRN

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER
--

8. UDLØBSDATO

EXP

Efter forberedelse er suspensionen stabil i 14 dage.

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Må ikke nedfryses. Opbevares opretstående efter forberedelse.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/472/051

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN
--

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Xarelto 1 mg/ml

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE
--

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**ETIKET TIL GLASFLASKE 250 ML (GRANULAT) (UDEN BLUE BOX)****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Xarelto 1 mg/ml granulat til oral suspension
rivaroxaban

Til børn, der vejer 4 kg og derover.

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Granulatet indeholder 19,69 mg rivaroxaban pr. gram.
Flasken indeholder 103,4 mg rivaroxaban.
Efter forberedelse indeholder den orale suspension 1 mg rivaroxaban pr. ml.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natriumbenzoat (E 211). Yderligere oplysninger kan findes i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat til oral suspension
5,25 g granulat, der skal resuspenderes i 100 ml vand.

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Omrystes efter forberedelse i mindst 60 sekunder.
Omrystes før hver anvendelse i mindst 10 sekunder.



Oral anvendelse kun efter forberedelse.
Læs indlægssedlen og brugsanvisningen før brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

Udløbsdato (= forberedelsesdato + 14 dage):

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C. Må ikke nedfryses. Opbevares opretstående efter forberedelse.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/08/472/051

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Lægemidlet er receptpligtigt.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT****17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE****18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PATIENTKORT

[Xarelto tabletter 2,5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg / startpakning]

Patientkort

Bayer (logo)

Xarelto 2,5 mg (sæt kryds i feltet ud for den ordinerede dosis)

Xarelto 10 mg (sæt kryds i feltet ud for den ordinerede dosis)

Xarelto 15 mg (sæt kryds i feltet ud for den ordinerede dosis)

Xarelto 20 mg (sæt kryds i feltet ud for den ordinerede dosis)

♦ Hav altid dette kort på dig

♦ Vis altid kortet til læge eller tandlæge før behandlingen

Jeg får antikoagulationsbehandling med Xarelto (rivaroxaban)

Navn:

Adresse:

Fødselsdato:

Vægt:

Anden medicin/andre forhold:

I akutte situationer, kontakt venligst:

Lægens navn:

Lægens telefonnummer:

Lægens stempel:

Kontakt venligst også:

Navn:

Telefonnummer:

Relation:

Information til sundhedspersonale:

♦ INR-test bør ikke anvendes, da det ikke er et pålideligt mål for Xarelto's antikoagulerende aktivitet.

Hvad skal jeg vide om Xarelto?

♦ Xarelto gør blodet tyndere, hvilket forhindrer dannelse af farlige blodpropper.

♦ Xarelto skal tages nøjagtigt, som lægen har ordineret. For at få en optimal beskyttelse mod blodpropper må du **aldrig springe en dosis over**.

♦ Du må ikke holde op med at tage Xarelto uden først at have talt med lægen, da risikoen for blodpropper kan stige.

♦ Informér sundhedspersonalet om evt. anden medicin, du tager lige nu, har taget for nylig, eller som du har til hensigt at begynde at tage, inden du begynder på at tage Xarelto.

♦ Informér sundhedspersonalet om, at du tager Xarelto, inden operation eller andre indgreb.

Hvornår skal jeg søge råd hos lægen?

Når du tager blodfortyndende medicin som Xarelto, er det vigtigt at kende bivirkningerne. Blødning er den almindeligste bivirkning. Start ikke behandlingen med Xarelto, hvis du ved, at du har risiko for blødninger, uden først at have talt med lægen om det. Fortæl det straks til lægen, hvis du får tegn på blødning som f.eks.:

- ♦ smerter
- ♦ hævelse eller ubehag
- ♦ hovedpine, svimmelhed eller svaghed
- ♦ usædvanligt mange blå mærker, næseblod, blødning fra tandkødet, sår, hvor blødningen er lang tid om at stoppe
- ♦ menstruation eller vaginalblødning, som er kraftigere end normalt
- ♦ blod i urinen, der kan være rosa- eller brunfarvet, rød eller sort afføring
- ♦ ophostning af blod eller opkastning af blod eller noget, der ligner kaffegrums.

Hvordan skal jeg tage Xarelto?

♦ For at få en optimal beskyttelse:

- kan 2,5 mg tages med eller uden et måltid
- kan 10 mg tages med eller uden et måltid
- skal 15 mg tages i forbindelse med et måltid
- skal 20 mg tages i forbindelse med et måltid.

PATIENTKORT [Xarelto 1 mg/ml granulat til oral suspension]

Patientkort

Bayer (logo)

**Xarelto 1 mg/ml
granulat til oral suspension****Oplysninger til omsorgspersoner/patienter:**

- ♦ Hav altid dette kort på dig
- ♦ Vis altid kortet til læge eller tandlæge før behandling af patienten.

[QR kode], [hjemmeside]

Se træningsvideoen, der viser, hvordan du forbereder og administrerer den orale suspension.

Patienten som er under antikoagulationsbehandling med Xarelto (rivaroxaban)

Navn:

Adresse:

Fødselsdato:

Vægt:

Anden medicin/andre forhold:

I akutte situationer, kontakt venligst:

Lægens navn:

Lægens telefonnummer:

Lægens stempel:

Kontakt venligst også:

Navn:

Telefonnummer:

Relation:

Information til sundhedspersonale:

- ♦ INR-test bør ikke anvendes, da det ikke er et pålideligt mål for Xarelto's antikoagulerende aktivitet.

Hvad skal jeg vide om Xarelto?

- ♦ Xarelto gør blodet tyndere, hvilket forhindrer dannelse af farlige blodpropper.
- ♦ Xarelto skal tages nøjagtigt, som lægen har ordineret. For at få en optimal beskyttelse mod blodpropper må du **aldrig springe en dosis over**.
- ♦ Du må ikke holde op med at give/tage Xarelto uden først at have talt med lægen, da risikoen for blodpropper kan stige.
- ♦ Informér sundhedspersonalet om evt. anden medicin, barnet/du tager nu, har taget for nylig, eller har til hensigt at begynde at tage, inden barnet/du begynder at tage Xarelto.
- ♦ Informér sundhedspersonalet om, at barnet/du tager Xarelto, inden operation eller andre indgreb.

Hvornår skal jeg søge råd hos lægen?

Når du tager blodfortyndende medicin som Xarelto, er det vigtigt at kende mulige bivirkninger. Blødning er den mest almindelige bivirkning. Start ikke med at give Xarelto til barnet/tage Xarelto, hvis du ved, at barnet/du har risiko for blødninger, uden først at have talt med lægen om det. Fortæl det straks til lægen, hvis barnet/du får tegn på blødning som f.eks.:

- ♦ smerter
- ♦ hævelse eller ubehag
- ♦ hovedpine, svimmelhed eller svaghed
- ♦ usædvanligt mange blå mærker, næseblod, blødning fra tandkødet, sår, hvor blødningen er lang tid om at stoppe
- ♦ menstruation eller vaginalblødning, som er kraftigere end normalt
- ♦ blod i urinen, der kan være rosa- eller brunfarvet, rød eller sort afføring
- ♦ ophostning af blod eller opkastning af blod eller noget, der ligner kaffegrums.

Hvordan skal jeg give Xarelto til barnet?/ Hvordan skal jeg tage Xarelto?

- ♦ For at få en optimal beskyttelse skal Xarelto 1 mg/ml gives/tages i forbindelse med madning (modermælk eller modermælkserstatning) eller et måltid.

Det kan administreres via en nasogastrisk sonde eller anden ernæringssonde til ventriklen.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Xarelto 2,5 mg filmovertukne tabletter rivaroxaban

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xarelto
3. Sådan skal du tage Xarelto
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Du får Xarelto, da

- du har fået stillet diagnosen akut koronarsyndrom (en samlet betegnelse for akut opstået hjertesygdom som hjerteanfald og ustabil angina pectoris, som giver alvorlige smerter i brystet), og da du har en unormal stigning i visse blodprøveresultater med relevans for hjertet.

Hos voksne nedsætter Xarelto risikoen for at få endnu et hjerteanfald og for at dø af hjerte- og karsygdom.

Du vil ikke få Xarelto alene. Din læge vil også fortælle dig, at du enten skal tage:

- acetylsalicylsyre eller
- acetylsalicylsyre plus clopidogrel eller ticlopidin.

eller

- du har fået stillet diagnosen høj risiko for at få en blodprop på grund af koronararteriesygdom eller perifer arteriesygdom, som giver dig symptomer. Hos voksne nedsætter Xarelto risikoen for at få blodpropper (aterotrombotiske hændelser).

Du vil ikke få Xarelto alene. Din læge vil også fortælle dig, at du skal tage acetylsalicylsyre.

I nogle tilfælde, hvis du får Xarelto efter et indgreb til at åbne en forsnævret eller lukket arterie i benet for at genoprette blodkredsløbet, kan lægen også ordinere clopidogrel, som du skal tage i tillæg til acetylsalicylsyre i en kort periode.

Xarelto indeholder det aktive stof rivaroxaban, og det tilhører en gruppe medicin, der kaldes antitrombotika. Det fungerer ved at blokere en blodstørkningsfaktor i blodet (faktor Xa) og nedsætter således blodets tendens til at klumpe sig sammen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xarelto

Tag ikke Xarelto

- hvis du er allergisk over for rivaroxaban eller et af de øvrige indholdsstoffer i Xarelto (angivet i punkt 6)
- hvis du bløder kraftigt
- hvis du har en sygdom eller tilstand i et af kroppens organer, som øger risikoen for alvorlig blødning (f.eks. mavesår, hjerneskade eller -blødning, nylig operation i hjernen eller øjnene)
- hvis du tager medicin for at hindre blodpropper (f.eks. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), bortset fra når du skifter blodfortyndende behandling, eller hvis du får heparin gennem et vene- eller arteriekateter for at holde det åbent
- hvis du får et akut koronarsyndrom og tidligere har haft en blødning eller blodprop i hjernen (slagtilfælde)
- hvis du har en koronararteriesygdom eller perifer arteriesygdom eller tidligere havde en hjerneblødning (apopleksi), eller hvor der var en blokering af de små arterier, der forsyner hjernens dybtliggende væv med blod (lakunær apopleksi), eller hvis du havde en blodprop i hjernen (iskæmisk, ikke-lakunær apopleksi) inden for den sidste måned
- hvis du har en leversygdom, der medfører øget risiko for blødning
- hvis du er gravid eller ammer.

Lad være med at tage Xarelto, og fortæl det til din læge, hvis noget af overstående gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Xarelto.

Xarelto må ikke anvendes sammen med visse andre lægemidler, der nedsætter blodets evne til at størkne, f.eks. prasugrel eller ticagrelor. Du må dog gerne tage acetylsalicylsyre og clopidogrel/ticlopidin.

Vær ekstra forsigtig med at tage Xarelto

- hvis du har øget risiko for blødning, som f.eks. i følgende situationer:
 - svær nyresygdom, da din nyrefunktion kan påvirke den mængde lægemiddel, der virker i kroppen
 - hvis du tager anden medicin for at forebygge blodpropper (f.eks. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), når du skifter blodfortyndende behandling, eller hvis du får heparin gennem et vene- eller arteriekateter for at holde det åbent (se punktet "Brug af anden medicin sammen med Xarelto")
 - blødningsforstyrrelser
 - meget højt blodtryk, som ikke er reguleret med medicin
 - sygdomme i mave eller tarm, der kan give blødninger, f.eks. betændelse i tarmene eller i maven eller irritation i spiserøret f.eks. på grund af sure opstød (sygdom, hvor mavesyren kommer op i spiserøret), eller tumorer, som befinder sig i maven eller tarmen eller i kønsorganerne eller urinvejene
 - et problem med blodkarrene bagerst i øjnene (*retinopati*)
 - en lungesygdom, hvor dine bronkier er udvidede og fyldt med pus (*bronkiektase*), eller du tidligere har haft blødning fra lungerne
 - du er over 75 år
 - du vejer under 60 kg
 - du har koronararteriesygdom med alvorlig symptomatisk hjertesvigt
- hvis du har en kunstig hjerteklap
- hvis du ved, at du har en sygdom, der hedder antifosfolipidsyndrom (en forstyrrelse i immunsystemet, der giver øget risiko for blodpropper), skal du sige det til lægen, som vil vurdere, om behandlingen skal ændres.

Hvis en eller flere af disse betingelser gælder for dig, skal du fortælle det til lægen, før du tager Xarelto. Lægen vil beslutte, om du skal behandles med dette lægemiddel, og om du skal holdes under nøje observation.

Hvis du skal opereres

- er det yderst vigtigt, at du tager Xarelto før og efter operationen på præcist de tidspunkter, som lægen har angivet
- hvis du i forbindelse med din operation får indsat et kateter eller får en injektion i rygmarven (f.eks. epidural eller spinal bedøvelse eller smertelindring):
 - er det meget vigtigt, at du tager Xarelto før og efter injektionen eller fjernelsen af katetret på præcist det tidspunkt, som lægen har fortalt dig
 - skal du straks fortælle det til lægen, hvis du bliver følelsesløs eller svag i dine ben, eller hvis du får afførings- eller vandladningsproblemer, når bedøvelsen er afsluttet; du skal straks behandles for dette.

Børn og unge

Xarelto 2,5 mg tabletter anbefales **ikke til børn og unge under 18 år**. Der findes ikke tilstrækkelige oplysninger om anvendelse til børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Xarelto

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

- **Hvis du tager**
 - visse former for medicin mod svampeinfektioner (f.eks. fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), medmindre de kun smøres på huden
 - ketoconazoltabletter (bruges til at behandle Cushings syndrom – når kroppen producerer for meget kortisol)
 - visse former for medicin mod bakterieinfektioner (f.eks. clarithromycin, erythromycin)
 - visse former for virushæmmende medicin mod HIV/AIDS (f.eks. ritonavir)
 - anden medicin til forebyggelse af blodpropper (f.eks. enoxaparin, clopidogrel eller vitamin K-antagonister som f.eks. warfarin og acenocumarol, prasugrel og ticagrelor (se punktet ”Advarsler og forsigtighedsregler”))
 - betændelseshæmmende og smertestillende medicin (f.eks. naproxen eller acetylsalicylsyre)
 - dronedaron, et lægemiddel, der bruges til behandling af unormal hjerterytme
 - visse former for medicin til behandling af depression (selektive serotonin-genoptagelseshæmmere (SSRI-præparater) eller serotonin-/noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI-præparater)).

Hvis du tager et eller flere af disse lægemidler, skal du fortælle det til lægen, før du tager Xarelto, da Xareltos virkning kan blive forstærket. Lægen vil beslutte, om du skal behandles med dette lægemiddel, og om du skal holdes under nøje observation. Hvis din læge tror, at du har øget risiko for at få mavesår, kan han eller hun også ordinere forebyggende behandling.

- **Hvis du tager**
 - visse former for medicin til behandling af epilepsi (phenytoin, carbamazepin, phenobarbital)
 - perikon (*Hypericum perforatum*), et naturlægemiddel mod depression
 - rifampicin, et antibiotikum.

Hvis du tager et eller flere af disse lægemidler, skal du fortælle det til lægen, før du tager Xarelto, da Xareltos virkning kan blive nedsat. Lægen vil beslutte, om du skal behandles med Xarelto, og om du skal overvåges nøje.

Graviditet og amning

Tag ikke Xarelto, hvis du er gravid eller ammer. Hvis der er mulighed for, at du kan blive gravid, skal du bruge effektiv prævention, mens du tager dette lægemiddel. Hvis du bliver gravid, mens du tager Xarelto, skal du fortælle det til lægen med det samme. Lægen vil så afgøre det videre behandlingsforløb.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Xarelto kan medføre svimmelhed (almindelig bivirkning) eller besvimelse (ikke almindelig bivirkning) (se punkt 4 "Bivirkninger"). Du må ikke føre motorkøretøj, cykle eller betjene værktøj og maskiner, hvis du oplever disse symptomer.

Xarelto indeholder lactose og natrium

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Xarelto

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Dosis

Den anbefalede dosis er én 2,5 mg tablet to gange dagligt. Tag tabletterne på omtrent samme tidspunkt hver dag (for eksempel én tablet om morgenen og én om aftenen). Dette lægemiddel kan tages sammen med eller uden mad.

Hvis du har problemer med at sluge tabletten hel, skal du tale med din læge om andre måder at tage Xarelto på. Tabletten kan knuses og blandes med vand eller æblemos, umiddelbart før du tager den. Hvis det er nødvendigt, kan du også få den knuste Xarelto-tablet via en mavesonde.

Du vil ikke få Xarelto alene.

Din læge vil også fortælle dig, at du skal tage acetylsalicylsyre. Hvis du får Xarelto efter et akut koronarsyndrom, kan din læge fortælle dig, at du også skal tage clopidogrel eller ticlopidin. Hvis du får Xarelto efter et indgreb til at åbne en forsnævret eller lukket arterie i benet for at genoprette blodkredsløbet, kan lægen også ordinere clopidogrel, som du skal tage i tillæg til acetylsalicylsyre i en kort periode.

Din læge vil fortælle dig, hvor meget du skal tage af disse (normalt mellem 75 og 100 mg acetylsalicylsyre dagligt eller en daglig dosis på 75 til 100 mg acetylsalicylsyre plus en daglig dosis af enten 75 mg clopidogrel eller en daglig standarddosis af ticlopidin).

Hvornår skal du begynde at tage Xarelto?

Behandlingen med Xarelto efter et akut koronarsyndrom skal starte så hurtigt som muligt efter stabilisering af det akutte koronarsyndrom, tidligst 24 timer efter indlæggelse på hospitalet og på det tidspunkt, hvor parenteral (via injektion) antikoagulationsbehandling normalt ville blive stoppet. Din læge vil fortælle dig, hvornår du skal begynde behandlingen med Xarelto, hvis du er blevet diagnosticeret med koronararteriesygdom eller perifer arteriesygdom. Din læge vil fortælle dig, hvor lang tid du skal fortsætte behandlingen.

Hvis du har taget for meget Xarelto

Kontakt lægen øjeblikkeligt, hvis du har taget for mange Xarelto-tabletter. Hvis du tager for meget Xarelto, øges risikoen for blødning.

Hvis du har glemt at tage Xarelto

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis. Hvis du glemmer en dosis, skal du tage den næste dosis til sædvanlig tid.

Hvis du holder op med at tage Xarelto

Tag Xarelto regelmæssigt og så længe, som din læge ordinerer det til dig.

Du må ikke holde op med at tage Xarelto uden først at have talt med din læge. Hvis du holder op med at tage dette lægemiddel, kan det øge risikoen for, at du får endnu et hjerteanfald eller slagtilfælde, eller for, at du dør af en sygdom med relation til dit hjerte eller dine blodkar.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Som det er tilfældet med lignende medicin, som kan nedsætte dannelsen af blodpropper, kan Xarelto medføre blødninger, der muligvis kan være livstruende. Voldsom blødning kan medføre et pludseligt blodtryksfald (shock). I nogle tilfælde er disse blødninger ikke umiddelbart synlige.

Fortæl det øjeblikkeligt til lægen, hvis du oplever en eller flere af følgende bivirkninger:

- **Tegn på blødning**

- blødning i hjernen eller i kraniet (symptomerne kan omfatte hovedpine, svaghed i den ene side, opkast, krampeanfald, nedsat bevidsthedsniveau og nakkestivhed. En alvorlig medicinsk akuttilstand. Søg straks lægehjælp!)
- langvarig eller kraftig blødning
- usædvanlig svaghed, træthed, bleghed, svimmelhed, hovedpine, uforklarlig hævelse, åndenød, brystsmerte eller angina pectoris

Lægen kan beslutte at holde dig under nøje observation eller ændre behandlingen.

- **Tegn på alvorlige hudreaktioner**

- kraftigt hududslæt, der breder sig, blisterdannelse eller læsioner af slimhinden, f.eks. i munden eller øjnene (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse).
- en bivirkning, som giver udslæt, feber, betændelse i de indre organer, blodabnormaliteter og systemisk sygdom (DRESS syndrom).

Hyppigheden af disse bivirkninger er meget sjælden (op til 1 ud af 10.000 behandlede).

- **Tegn på alvorlige allergiske reaktioner**

- hævelse af ansigt, læber, mund, tunge eller hals, synkebesvær, nældefeber og åndedrætsbesvær, pludseligt blodtryksfald.

Hyppighederne af alvorlige allergiske bivirkninger er meget sjældne (anafylaktiske reaktioner, herunder anafylaktisk shock, kan påvirke op til 1 ud af 10.000 behandlede) og ikke almindelige (angioødem og allergisk ødem, kan påvirke op til 1 ud af 100 behandlede).

Samlet liste over bivirkninger

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 behandlede)

- nedsat antal røde blodlegemer, hvilket kan medføre bleghed og svaghed eller åndenød
- blødning i maven eller tarmen, blødning i nyrer, urinveje og kønsorganer (herunder blod i urinen og kraftig menstruationsblødning), næseblødning, blødning fra gummerne
- blødning i øjet (herunder blødning fra bindehinden, det hvide i øjet)
- blodansamling i væv eller hulrum i kroppen (hæmatom, blå mærker)
- ophostning af blod
- blødning fra huden eller under huden
- blødning efter operation
- sivning af blod eller væske fra operationssår
- hævede arme og ben
- smerter i arme og ben
- nedsat nyrefunktion (kan ses i blodprøver)
- feber
- mavesmerter, fordøjelsesbesvær, kvalme og opkastning, forstoppelse, diarré
- lavt blodtryk (symptomerne kan være svimmelhed eller besvimelse, når man rejser sig)

- manglende kræfter og energi (svaghed, træthed), hovedpine, svimmelhed
- udslæt, kløe
- stigning i visse leverenzymmer påvist ved blodprøver.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 100 behandlede)

- blødning i hjernen eller i kraniet (se ovenfor for tegn på blødning)
- blødning i led, så der opstår smerter og hævelse
- nedsat antal blodplader (trombocytopeni). Blodpladerne hjælper med at stoppe blødning
- allergiske reaktioner, herunder allergiske hudreaktioner
- nedsat leverfunktion (kan ses i blodprøver)
- stigning i bilirubin, visse bugspytkirtel- og leverenzymmer eller antal blodplader påvist ved blodprøver.
- besvimelse
- utilpashed
- hurtigere puls
- mundtørhed
- nældefeber

Sjældne bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 behandlede)

- blødning i en muskel
- galdeophobning (kolestase), leverbetændelse, herunder skadelig virkning på leverceller (betændelse i leveren og leverskade)
- gulfarvning af huden og øjnene (gulsot)
- lokal hævelse
- blodansamling (hæmatom) i lysken på grund af komplikationer i forbindelse med en undersøgelse af hjertet, hvor et kateter bliver ført ind gennem en blodåre i benet (pseudoaneurisme).

Meget sjælden (forekommer hos op til 1 ud af 10.000 behandlede)

- akkumulering af eosinofile leukocytter, en type hvide granulocytiske blodceller, der forårsager betændelse i lungerne (eosinofil pneumoni)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- nyresvigt efter en alvorlig blødning
- blødning i nyren, nogle gange med tilstedeværelse af blod i urinen, hvilket medfører, at nyrerne ikke kan fungere korrekt (antikoagulantia-relateret nefropati)
- øget tryk i muskler i ben eller arme efter en blødning, hvilket kan medføre smerter, hævelse, ændret følelse, følelsesløshed eller lammelse (kompartmentsyndrom efter en blødning)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter "EXP" og på det enkelte blisterark eller plastbeholderen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringsbetingelser for dette lægemiddel.

Knuste tabletter

Knuste tabletter er stabile i vand og i æblemos i op til 4 timer.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Xarelto indeholder:

- Aktivt stof: rivaroxaban. Hver tablet indeholder 2,5 mg rivaroxaban.
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletterne: mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumcroscarmellose, lactosemonohydrat, hypromellose (2910), natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat. Se punkt 2 "Xarelto indeholder lactose og natrium".
Filmovertræk af tablet: macrogol (3350), hypromellose (2910), titandioxid (E 171), gul jernoxid (E 172).

Udseende og pakningsstørrelser

Xarelto 2,5 mg filmovertrukne tabletter er lysegule, runde, bikonvekse og mærket med et Bayer-kors på den ene side og "2,5" samt en trekant på den anden side.

De fås

- i blisterpakninger i æsker med 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 eller 196 filmovertrukne tabletter eller
- i enkelt dosis blisterpakninger i æsker med 10 × 1 eller 100 × 1, eller
- i multipakker med 10 æsker, der hver indeholder 10 x 1 filmovertrukne tabletter eller
- i plastbeholdere med 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Fremstiller

Fremstilleren kan identificeres ved hjælp af batchnummeret, der er trykt på æskens sideflap og på hver blisterpakning eller plastbeholder:

Hvis det første og andet tegn er BX, er fremstilleren
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

Hvis det første og andet tegn er IT, er fremstilleren
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Italien

Hvis det første og andet tegn er BT, er fremstilleren
Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420-266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-4523 5000

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 1 216 3300

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: +31-23-799 1000

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)21-529 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

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> .

Indlægsseddel: Information til brugeren

Xarelto 10 mg filmoovertrukne tabletter rivaroxaban

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xarelto
3. Sådan skal du tage Xarelto
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Xarelto indeholder det aktive stof rivaroxaban og benyttes hos voksne til:

- forebyggelse af blodpropper i venerne efter hofteleds- eller knæledsalloplastik (hofte- eller knæoperation). Lægen har ordineret denne medicin til dig, fordi du har øget risiko for at få blodpropper efter en operation.
- behandling af blodpropper i venerne i benene (dyb venetrombose) og i blodkarrene i lungerne (lungeemboli) samt forebyggelse af nye blodpropper i blodkarrene i benene og/eller lungerne.

Xarelto tilhører en gruppe medicin, der kaldes antitrombotika. Det fungerer ved at blokere en blodstørkningsfaktor i blodet (faktor Xa) og nedsætter således blodets tendens til at klumpe sig sammen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xarelto

Tag ikke Xarelto

- hvis du er allergisk over for rivaroxaban eller et af de øvrige indholdsstoffer i Xarelto (angivet i punkt 6)
- hvis du bløder kraftigt
- hvis du har en sygdom eller en tilstand i et af kroppens organer, som øger risikoen for alvorlig blødning (f.eks. mavesår, hjerneskade eller -blødning, nylig operation i hjernen eller øjnene)
- hvis du tager medicin for at hindre blodpropper (f.eks. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), bortset fra når du skifter blodfortyndende behandling, eller hvis du får heparin gennem et vene- eller arteriekateter for at holde det åbent
- hvis du lider af en alvorlig leversygdom, som medfører øget risiko for blødning
- hvis du er gravid eller ammer.

Lad være med at tage Xarelto, og fortæl det til din læge, hvis noget af ovenstående gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Xarelto.

Vær ekstra forsigtig med at tage Xarelto

- hvis du har øget risiko for blødning, som f.eks. i følgende situationer:
 - moderat eller svær nyresygdom, da din nyrefunktion kan påvirke den mængde medicin, der virker i din krop
 - hvis du tager anden medicin for at hindre blodpropper (f.eks. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), når du skifter blodfortyndende behandling, eller hvis du får heparin gennem et vene- eller arteriekateter for at holde det åbent (se ”Brug af anden medicin sammen med Xarelto”)
 - blødningsforstyrrelser
 - meget højt blodtryk, som ikke er reguleret med medicin
 - sygdomme i mave eller tarm, der kan give blødninger, f.eks. betændelse i tarmene eller i maven eller irritation i spiserøret f.eks. på grund af sure opstød (sygdom, hvor mavesyren kommer op i spiserøret), eller tumorer, som befinder sig i maven eller tarmen eller i kønsorganerne eller urinvejene
 - et problem med blodkarrene bagerst i øjnene (retinopati)
 - en lungesygdom, hvor dine lunger er udvidede og fyldt med pus (bronkiektase), eller du tidligere har haft blødning fra lungerne
- hvis du har en kunstig hjerteklap
- hvis du ved, at du har en sygdom, der hedder antifosfolipidsyndrom (en forstyrrelse i immunsystemet, der giver øget risiko for blodpropper), skal du sige det til lægen, som vil vurdere, om behandlingen skal ændres
- hvis lægen har vurderet, at dit blodtryk er ustabil, eller der er planlagt en anden behandling eller operation for at fjerne blodproppen i dine lunger.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til lægen, før du tager Xarelto. Lægen vil beslutte, om du skal behandles med dette lægemiddel, og om du skal holdes under nøje observation.

Hvis du skal opereres

- er det yderst vigtigt, at du tager Xarelto før og efter operationen på præcist de tidspunkter, som lægen har angivet
- hvis operationen omfatter et kateter eller en injektion i rygsøjlen (f.eks. til epidural- eller spinalbedøvelse eller smertelindring):
 - er det yderst vigtigt, at du tager Xarelto på præcist de tidspunkter, som lægen har angivet
 - skal du øjeblikkeligt fortælle det til lægen, hvis du oplever følelsesløshed eller svaghed i benene eller problemer med tarmene eller blæren efter bedøvelsen, da du skal have akut behandling.

Børn og unge

Xarelto 10 mg tabletter anbefales **ikke til børn og unge under 18 år**. Der findes ikke tilstrækkelige oplysninger om anvendelse til børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Xarelto

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

- **Hvis du tager**
 - visse former for medicin mod svampeinfektioner (f.eks. fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), medmindre de kun smøres på huden
 - ketoconazoltabletter (bruges til at behandle Cushings syndrom – når kroppen producerer for meget kortisol)

- visse former for medicin mod bakterieinfektioner (f.eks. clarithromycin, erythromycin)
- visse former for virushæmmende medicin mod HIV/AIDS (f.eks. ritonavir)
- anden medicin til forebyggelse af blodpropper (f.eks. enoxaparin, clopidogrel eller vitamin K-antagonister som f.eks. warfarin og acenocoumarol)
- betændelseshæmmende og smertestillende medicin (f.eks. naproxen eller acetylsalicylsyre)
- dronedaron, et lægemiddel, der bruges til behandling af unormal hjerterytme
- visse former for medicin til behandling af depression (selektive serotonin genoptagelseshæmmere (SSRI-præparater) eller serotonin-/noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI-præparater).

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til lægen, før du tager Xarelto, da Xareltos virkning kan blive forstærket. Lægen vil beslutte, om du skal behandles med dette lægemiddel, og om du skal holdes under nøje observation. Hvis din læge tror, at du har øget risiko for at få mavesår, kan han eller hun også ordinere forebyggende behandling.

- **Hvis du tager**

- visse former for medicin til behandling af epilepsi (phenytoin, carbamazepin, phenobarbital)
- perikon (*Hypericum perforatum*), et naturlægemiddel, som bruges mod depression
- rifampicin, et antibiotikum.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til lægen, før du tager Xarelto, da Xareltos virkning kan blive nedsat. Lægen vil beslutte, om du skal behandles med Xarelto, og om du skal overvåges nøje.

Graviditet og amning

Tag ikke Xarelto, hvis du er gravid eller ammer. Hvis der er mulighed for, at du kan blive gravid, skal du bruge effektiv prævention, mens du tager Xarelto. Hvis du bliver gravid, mens du tager dette lægemiddel, skal du fortælle det til lægen med det samme. Lægen vil så afgøre det videre behandlingsforløb.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Xarelto kan medføre svimmelhed (almindelig bivirkning) eller besvimelse (ikke almindelig bivirkning) (se punkt 4 "Bivirkninger"). Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du oplever disse symptomer.

Xarelto indeholder lactose og natrium

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Xarelto

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Dosis

- Til forebyggelse af blodpropper i venerne efter hofteleds- eller knæledsalloplastik: Den anbefalede dosis er én tablet Xarelto 10 mg én gang dagligt.
- Til behandling af blodpropper i venerne i benene og blodpropper i blodkarrene i lungerne samt forebyggelse af nye blodpropper:

Efter mindst 6 måneders behandling mod blodpropper er den anbefalede dosis enten én 10 mg tablet én gang dagligt eller én 20 mg tablet én gang dagligt. Din læge har ordineret Xarelto 10 mg én gang dagligt til dig.

Tabletten skal helst synkes med vand.
Xarelto kan tages sammen med eller uden mad.

Hvis du har problemer med at sluge tabletten hel, skal du tale med din læge om andre måder at tage Xarelto på. Tabletten kan knuses og blandes med vand eller æblemos, umiddelbart før du tager den. Hvis det er nødvendigt, kan du også få den knuste Xarelto-tablet via en mavesonde.

Dosistidspunkt

Tag tabletten hver dag, indtil lægen siger, at du skal holde op med at tage tabletterne. Forsøg at tage tabletterne på samme tidspunkt hver dag, så det er nemmere at huske. Din læge vil fortælle dig, hvor lang tid du skal fortsætte behandlingen.

Til forebyggelse af blodpropper i venerne efter hofteleds- eller knæledsalloplastik:

Tag den første tablet 6 - 10 timer efter operationen.

Hvis du har fået foretaget en større hofteoperation, skal du normalt tage tabletterne i 5 uger.

Hvis du har fået foretaget en større knæoperation, skal du normalt tage tabletterne i 2 uger.

Hvis du har taget for meget Xarelto

Kontakt lægen øjeblikkeligt, hvis du har taget for mange Xarelto-tabletter. Hvis du tager for meget Xarelto, øges risikoen for blødning.

Hvis du har glemt at tage Xarelto

Hvis du har glemt at tage en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Tag den næste tablet den efterfølgende dag, og fortsæt derefter med at tage én tablet om dagen som normalt.

Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte tablet.

Hvis du holder op med at tage Xarelto

Du må ikke holde op med at tage Xarelto uden først at have talt med din læge, da Xarelto forebygger udvikling af en alvorlig tilstand.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Som det er tilfældet med lignende medicin, som kan nedsætte dannelsen af blodpropper, kan Xarelto medføre blødninger, som muligvis kan være livstruende. Voldsom blødning kan medføre et pludseligt blodtryksfald (shock). I nogle tilfælde er disse blødninger ikke umiddelbart synlige.

Fortæl det øjeblikkeligt til lægen, hvis du oplever en eller flere af følgende bivirkninger:

- **Tegn på blødning**

- blødning i hjernen eller i kraniet (symptomerne kan omfatte hovedpine, svaghed i den ene side, opkast, krampeanfald, nedsat bevidsthedsniveau og nakkestivhed. En alvorlig medicinsk akuttilstand. Søg straks lægehjælp!)
- langvarig eller kraftig blødning
- usædvanlig svaghed, træthed, blegthed, svimmelhed, hovedpine, uforklarlig hævelse, åndenød, brystsmerte eller angina pectoris

Lægen kan beslutte at holde dig under nøje observation eller ændre behandlingen.

- **Tegn på alvorlige hudreaktioner**

- kraftigt hududslæt, der breder sig, blisterdannelse eller læsioner af slimhinden, f.eks. i munden eller øjnene (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse).
- en bivirkning, som giver udslæt, feber, betændelse i de indre organer, blodabnormaliteter og systemisk sygdom (DRESS syndrom).

Hyppigheden af disse bivirkninger er meget sjælden (op til 1 ud af 10.000 behandlede).

- **Tegn på alvorlige allergiske reaktioner**

- hævelse af ansigt, læber, mund, tunge eller hals, synkebesvær, nældefeber og åndedrætsbesvær, pludseligt blodtryksfald.

Hyppighederne af alvorlige allergiske bivirkninger er meget sjældne (anafylaktiske reaktioner, herunder anafylaktisk shock, kan påvirke op til 1 ud af 10.000 behandlede) og ikke almindelige (angioødem og allergisk ødem, kan påvirke op til 1 ud af 100 behandlede).

Samlet liste over bivirkninger

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 behandlede)

- nedsat antal røde blodlegemer, hvilket kan medføre bleghed og svaghed eller åndenød
- blødning i maven eller tarmen, blødning i nyrer, urinveje og kønsorganer (herunder blod i urinen og kraftig menstruationsblødning), næseblødning, blødning fra gummerne
- blødning i øjet (herunder blødning fra bindehinden, det hvide i øjet)
- blodansamling i væv eller hulrum i kroppen (hæmatom, blå mærker)
- ophostning af blod
- blødning i huden eller under huden
- blødning efter operation
- sivning af blod eller væske fra operationssår
- hævede arme og ben
- smerter i arme og ben
- nedsat nyrefunktion (kan ses i blodprøver)
- feber
- mavesmerter, fordøjelsesbesvær, kvalme og opkastning, forstoppelse, diarré
- lavt blodtryk (symptomerne kan være svimmelhed eller besvimelse, når man rejser sig)
- manglende kræfter og energi (svaghed, træthed), hovedpine, svimmelhed
- udslæt, kløe
- stigning i visse leverenzzymer påvist ved blodprøver.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 100 behandlede)

- blødning i hjernen eller i kraniet (se ovenfor for tegn på blødning)
- blødning i led, så der opstår smerter og hævelse
- nedsat antal blodplader (trombocytopeni). Blodpladerne hjælper med at stoppe blødning
- allergiske reaktioner, herunder allergiske hudreaktioner
- nedsat leverfunktion (kan ses i blodprøver)
- stigning i bilirubin, visse bugspytkirtel- og leverenzzymer eller antal blodplader påvist ved blodprøver.
- besvimelse
- utilpashed
- forhøjet puls
- mundtørhed
- nældefeber

Sjældne bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 behandlede)

- blødning i en muskel
- galdeophobning (kolestase), leverbetændelse, herunder skadelig virkning på leverceller (betændelse i leveren og leverskade)
- gulfarvning af huden og øjnene (gulsot)
- lokal hævelse

- blodansamling (hæmatom) i lysken på grund af komplikationer i forbindelse med en undersøgelse af hjertet, hvor et kateter bliver ført ind gennem en blodåre i benet (pseudoaneurisme).

Meget sjælden (forekommer hos op til 1 ud af 10.000 behandlede)

- akkumulering af eosinofile leukocytter, en type hvide granulocytiske blodceller, der forårsager betændelse i lungerne (eosinofil pneumoni)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- nyresvigt efter en alvorlig blødning
- blødning i nyren, nogle gange med tilstedeværelse af blod i urinen, hvilket medfører, at nyrerne ikke kan fungere korrekt (antikoagulantia-relateret nefropati)
- øget tryk i muskler i ben eller arme efter en blødning, hvilket kan medføre smerter, hævelse, ændret følelse, følelsesløshed eller lammelse (kompartmentsyndrom efter en blødning)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter "EXP" og på det enkelte blisterark eller plastbeholderen efter "EXP". Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringsbetingelser for dette lægemiddel.

Knuste tabletter:

Knuste tabletter er stabile i vand og æblemos i op til 4 timer.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Xarelto indeholder:

- Aktivt stof: rivaroxaban. Hver tablet indeholder 10 mg rivaroxaban.
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletterne: mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumcroscarmellose, lactosemonohydrat, hypromellose (2910), natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat. Se punkt 2 "Xarelto indeholder lactose og natrium".
Tablettens filmovertrek: macrogol (3350), hypromellose (2910), titandioxid (E 171), rød jernoxid (E 172).

Udseende og pakningsstørrelser

Xarelto 10 mg filmovertrukne tabletter er lyserøde, runde, bikonvekse og mærket med et BAYER-kors på den ene side og "10" samt en trekant på den anden side.

De fås

- i blisterpakninger i æsker med 5, 10, 14, 28, 30 eller 98 filmovertrukne tabletter eller
- i enkeltdosisblisterpakninger i æsker med 10 x 1 eller 100 x 1 eller

- i multipakker med 10 æsker med 10 x 1 fillovertrukne tabletter eller
- i plastbeholdere med 100 fillovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Fremstiller

Fremstilleren kan identificeres ved hjælp af batchnummeret, der er trykt på æskens sideflap og på hver blisterpakning eller plastbeholder:

Hvis det første og andet tegn er BX, er fremstilleren
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

Hvis det første og andet tegn er IT, er fremstilleren
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Italien

Hvis det første og andet tegn er BT, er fremstilleren
Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Lietuva

UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

България

Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Danmark

Bayer A/S
Tlf.: +45 4523 5000

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

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 1 216 3300

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

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

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)21-529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 40
0

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Xarelto 15 mg filmoovertrukne tabletter

Xarelto 20 mg filmoovertrukne tabletter

rivaroxaban

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xarelto
3. Sådan skal du tage Xarelto
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Xarelto indeholder det aktive stof rivaroxaban.

Xarelto benyttes hos voksne til:

- forebyggelse af blodpropper i hjernen (apopleksi) og andre af kroppens blodkar, hvis du har en form for uregelmæssig hjerterytme, der kaldes for ikke-valvulær atrieflimren
- behandling af blodpropper i venerne i benene (dyb venetrombose) og i blodkarrene i lungerne (lungeemboli) samt forebyggelse af nye blodpropper i blodkarrene i benene og/eller lungerne.

Xarelto anvendes til børn og unge under 18 år, med en legemsvægt på 30 kg eller derover til at:

- behandle blodpropper og forebygge tilbagevendende blodpropper i venerne eller i blodkarrene i lungerne, efter en indledende behandling på mindst 5 dage med injicerbare lægemidler, der anvendes til at behandle blodpropper.

Xarelto tilhører en gruppe medicin, der kaldes antitrombotika. Det fungerer ved at blokere en blodstørkningsfaktor i blodet (faktor Xa) og nedsætter således blodets tendens til at klumpe sig sammen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xarelto

Tag ikke Xarelto

- hvis du er allergisk over for rivaroxaban eller et af de øvrige indholdsstoffer i Xarelto (angivet i punkt 6)
- hvis du bløder kraftigt
- hvis du har en sygdom eller tilstand i et af kroppens organer, som øger risikoen for alvorlig blødning (f.eks. mavesår, hjerneskade eller -blødning, nylig operation i hjernen eller øjnene)
- hvis du tager medicin for at hindre blodpropper (f.eks. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), bortset fra når du skifter blodfortyndende behandling, eller hvis du får heparin gennem et vene- eller arteriekateter for at holde det åbent
- hvis du har en leversygdom, der medfører øget risiko for blødning
- hvis du er gravid eller ammer.

Lad være med at tage Xarelto, og fortæl det til din læge, hvis noget af ovenstående gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Xarelto.

Vær ekstra forsigtig med at tage Xarelto

- hvis du har øget risiko for blødning, som f.eks. i følgende situationer:
 - svær nyresygdom hos voksne, og moderat eller svær nyresygdom hos børn og unge, da din nyrefunktion kan påvirke den mængde medicin, der virker i din krop
 - hvis du tager anden medicin for at forebygge blodpropper (f.eks. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), når du skifter blodfortyndende behandling, eller hvis du får heparin gennem et vene- eller arteriekateter for at holde det åbent (se ”Brug af anden medicin sammen med Xarelto”)
 - blødningsforstyrrelser
 - meget højt blodtryk, som ikke er reguleret med medicin
 - sygdomme i mave eller tarm, der kan give blødninger, f.eks. betændelse i tarmene eller i maven eller irritation i spiserøret f.eks. på grund af sure opstød (sygdom, hvor mavesyren kommer op i spiserøret), eller tumorer, som befinder sig i maven eller tarmen eller i kønsorganerne eller urinvejene
 - et problem med blodkarrene bagerst i øjnene (retinopati)
 - en lungesygdom, hvor dine bronkier er udvidede og fyldt med pus (bronkiektase), eller du tidligere har haft blødning fra lungerne
- hvis du har en kunstig hjerteklap
- hvis du ved, at du har en sygdom, der hedder antifosfolipidsyndrom (en forstyrrelse i immunsystemet, der giver øget risiko for blodpropper), skal du sige det til lægen, som vil vurdere, om behandlingen skal ændres
- hvis lægen har vurderet, at dit blodtryk er ustabilt, eller der er planlagt en anden behandling eller operation for at fjerne blodproppen i dine lunger.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til lægen, før du tager Xarelto. Lægen vil beslutte, om du skal behandles med dette lægemiddel, og om du skal holdes under nøje observation.

Hvis du skal opereres

- er det yderst vigtigt, at du tager Xarelto før og efter operationen på præcist de tidspunkter, som lægen har angivet
- hvis du i forbindelse med din operation får indsat et kateter eller får en injektion i rygmarven (f.eks. epidural eller spinal bedøvelse eller smertelindring):
 - er det meget vigtigt, at du tager Xarelto før og efter injektionen eller fjernelsen af katetret på præcist det tidspunkt, som lægen har fortalt dig
 - skal du straks fortælle det til lægen, hvis du bliver følelsesløs eller svag i dine ben, eller hvis du får afførings- eller vandladningsproblemer, når bedøvelsen er afsluttet; du skal straks behandles for dette.

Børn og unge

Xarelto tabletter anbefales **ikke til børn med en legemsvægt under 30 kg**.

Der findes ikke tilstrækkelige oplysninger om anvendelse af Xarelto til børn og unge i indikationerne for voksne.

Brug af anden medicin sammen med Xarelto

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

- Hvis du tager

- visse former for medicin mod svampeinfektioner (f.eks. fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), medmindre de kun smøres på huden
- ketoconazoltabletter (bruges til at behandle Cushings syndrom – når kroppen producerer for meget kortisol)
- visse former for medicin mod bakterieinfektioner (f.eks. clarithromycin, erythromycin)
- visse former for virushæmmende medicin mod HIV/AIDS (f.eks. ritonavir)
- anden medicin til forebyggelse af blodpropper (f.eks. enoxaparin, clopidogrel eller vitamin K-antagonister som f.eks. warfarin og acenocumarol)
- betændelseshæmmende og smertestillende medicin (f.eks. naproxen eller acetylsalicylsyre)
- dronedaron, et lægemiddel, der bruges til behandling af unormal hjerterytme
- visse former for medicin til behandling af depression (selektive serotonin genoptagelseshæmmere (SSRI-præparater) eller serotonin-/noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI-præparater).

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til lægen, før du tager Xarelto, da Xareltos virkning kan blive forstærket. Lægen vil beslutte, om du skal behandles med dette lægemiddel, og om du skal holdes under nøje observation.
Hvis din læge tror, at du har øget risiko for at få mavesår, kan han eller hun også ordinere forebyggende behandling.

- Hvis du tager

- visse former for medicin til behandling af epilepsi (phenytoin, carbamazepin, phenobarbital)
- perikon (*Hypericum perforatum*), et naturlægemiddel mod depression
- rifampicin, et antibiotikum.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til lægen, før du tager Xarelto, da Xareltos virkning kan blive nedsat. Lægen vil beslutte, om du skal behandles med Xarelto, og om du skal overvåges nøje.

Graviditet og amning

Tag ikke Xarelto, hvis du er gravid eller ammer. Hvis der er mulighed for, at du kan blive gravid, skal du bruge effektiv prævention, mens du tager Xarelto. Hvis du bliver gravid, mens du tager dette lægemiddel, skal du fortælle det til lægen med det samme. Lægen vil så afgøre det videre behandlingsforløb.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Xarelto kan medføre svimmelhed (almindelig bivirkning) eller besvimelse (ikke almindelig bivirkning) (se punkt 4 "Bivirkninger"). Du må ikke føre motorkøretøj, cykle eller betjene værktøj eller maskiner, hvis du oplever disse symptomer.

Xarelto indeholder lactose og natrium

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Xarelto

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Du skal tage Xarelto sammen med et måltid.

Tabletterne skal helst synkes med vand.

Hvis du har problemer med at sluge tabletten hel, skal du tale med din læge om andre måder at tage Xarelto på. Tabletten kan knuses og blandes med vand eller æblemos, umiddelbart før du tager den. Når du har indtaget denne blanding, skal du umiddelbart derefter spise et måltid mad. Hvis det er nødvendigt, kan din læge give dig den knuste Xarelto-tablet via en mavesonde.

Dosis

- Voksne

- Til forebyggelse af blodpropper i hjernen (*apopleksi*) og andre af kroppens blodkar: Den anbefalede dosis er én tablet Xarelto (20 mg) én gang dagligt. Såfremt du har nyreproblemer, kan dosis nedsættes til én 15 mg-tablet Xarelto én gang dagligt.

Hvis du skal have foretaget en behandling af forsnævrede kranspulsårer i dit hjerte (kaldet en perkutan koronar intervention – PCI med indsættelse af en stent), er der begrænset bevis for at nedsætte dosis til en tablet Xarelto 15 mg én gang dagligt (eller en tablet Xarelto 10 mg én gang dagligt i tilfælde af, at din nyre ikke fungerer ordentligt) i tillæg til et trombocythæmmende lægemiddel såsom clopidogrel.

- Til behandling af blodpropper i venerne i benene og blodpropper i blodkarrene i lungerne samt forebyggelse af nye blodpropper: Den anbefalede dosis i de første 3 uger er én 15 mg-tablet Xarelto to gange dagligt. Den anbefalede dosis efter 3 uger er én 20 mg-tablet Xarelto én gang dagligt. Efter mindst 6 måneders behandling mod blodpropper kan din læge beslutte at fortsætte behandlingen med enten én 10 mg-tablet én gang dagligt eller én 20 mg-tablet én gang dagligt. Hvis du har nyreproblemer, og tager én 20 mg-tablet Xarelto én gang dagligt, kan din læge beslutte at nedsætte dosis efter tre uger til én 15 mg-tablet Xarelto én gang dagligt, hvis risikoen for blødning er større end risikoen for at få en ny blodprop.

- Børn og unge

Dosis af Xarelto afhænger af din legemsvægt, og lægen vil beregne den.

- Den anbefalede dosis til børn og unge med en **legemsvægt fra 30 kg til under 50 kg** er en tablet **Xarelto 15 mg** én gang dagligt.
- Den anbefalede dosis til børn og unge med en **legemsvægt på 50 kg** eller derover er en tablet **Xarelto 20 mg** én gang dagligt.

Tag hver Xarelto-dosis med væske under et måltid (f.eks. vand eller juice). Tag tabletterne hver dag på ca. det samme tidspunkt. Overvej at sætte en alarm for at huske det.

Forældre og omsorgspersoner bedes venligst observere barnet for at sikre at den fulde dosis bliver indtaget.

Da Xarelto-dosis er baseret på legemsvægten, er det vigtigt, at du overholder de planlagte lægebesøg, da det kan være nødvendigt at justere dosis, hvis vægten ændrer sig.

Du må aldrig selv justere din Xarelto-dosis. Lægen vil justere dosis, hvis det er nødvendigt.

Du må ikke dele tabletten for at forsøge på kun at få en del af tabletdosen. Hvis det er nødvendigt med en lavere dosis, skal du bruge Xarelto granulat til oral suspension.

Til børn og unge, som ikke er i stand til at sluge tabletterne hele, bør der anvendes Xarelto granulat til oral suspension.

Hvis den orale suspension ikke er tilgængelig, kan Xarelto-tabletten knuses og blandes med vand eller æblemos umiddelbart før indtagelse. Efter denne blanding skal du indtage noget mad. Hvis det er nødvendigt, kan lægen også give den knuste Xarelto-tablet via en mavesonde.

Hvis du spytter dosen ud eller kaster op

- mindre end 30 minutter efter, at du har taget Xarelto, skal du tage en ny dosis.
- mere end 30 minutter efter, at du har taget Xarelto, **må du ikke** tage en ny dosis. I så fald skal du tage den næste Xarelto-dosis på det sædvanlige tidspunkt.

Kontakt lægen, hvis du gentagne gange spytter dosen ud eller kaster op, efter du har taget Xarelto.

Dosistidspunkt

Tag tabletterne hver dag, indtil lægen siger, at du skal holde op med at tage tabletterne.

Forsøg at tage tabletterne på samme tidspunkt hver dag, så det er nemmere at huske.

Lægen beslutter, hvor længe du skal fortsætte behandlingen.

For at forebygge blodpropper i hjernen (slagtilfælde) og andre blodkar i din krop:

Hvis din hjerterytme skal bringes tilbage til den normale rytme ved en procedure, der hedder kardiovertering, skal du tage Xarelto på de tidspunkter, som lægen fortæller dig.

Hvis du har glemt at tage Xarelto

- Voksne, børn og unge:

Såfremt du tager én 20 mg-tablet eller én 15 mg-tablet én gang dagligt og er kommet til at glemme en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Du må ikke tage mere end én tablet på samme dag som erstatning for en glemt dosis. Tag den næste tablet den efterfølgende dag, og fortsæt derefter med at tage én tablet om dagen som normalt.

- Voksne:

Såfremt du tager én 15 mg-tablet to gange dagligt og er kommet til at glemme en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Du må ikke tage mere end to 15 mg-tabletter på samme dag. Såfremt du glemmer en dosis, kan du tage to 15 mg-tabletter på én gang, således at du kommer op på i alt to tabletter (30 mg) samme dag. Næste dag skal du fortsætte med at tage én 15 mg-tablet to gange dagligt.

Hvis du har taget for meget Xarelto

Kontakt lægen øjeblikkeligt, hvis du har taget for mange Xarelto-tabletter. Hvis du tager for meget Xarelto, øges risikoen for blødning.

Hvis du holder op med at tage Xarelto

Du må ikke holde op med at tage Xarelto uden først at have talt med din læge, da Xarelto behandler og forebygger alvorlige tilstande.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Som det er tilfældet med lignende medicin, som kan nedsætte dannelsen af blodpropper, kan Xarelto medføre blødninger, der muligvis kan være livstruende. Voldsom blødning kan medføre et pludseligt blodtryksfald (shock). I nogle tilfælde er disse blødninger ikke umiddelbart synlige.

Fortæl det øjeblikkeligt til lægen, hvis du oplever en eller flere af følgende bivirkninger:

- **Tegn på blødning**

- blødning i hjernen eller i kraniet (symptomerne kan omfatte hovedpine, svaghed i den ene side, opkast, krampeanfald, nedsat bevidsthedsniveau og nakkestivhed. En alvorlig medicinsk akuttilstand. Søg straks lægehjælp!)
- langvarig eller kraftig blødning
- usædvanlig svaghed, træthed, bleghed, svimmelhed, hovedpine, uforklarlig hævelse, åndenød, brystsmerte eller angina pectoris

Lægen kan beslutte at holde dig under nøje observation eller ændre behandlingen.

- **Tegn på alvorlige hudreaktioner**

- kraftigt hududslæt, der breder sig, blisterdannelse eller læsioner af slimhinden, f.eks. i munden eller øjnene (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse).
- en bivirkning, som giver udslæt, feber, betændelse i de indre organer, blodabnormaliteter og systemisk sygdom (DRESS syndrom).

Hyppigheden af disse bivirkninger er meget sjælden (op til 1 ud af 10.000 behandlede)

- **Tegn på alvorlige allergiske reaktioner**

- hævelse af ansigt, læber, mund, tunge eller hals, synkebesvær, nældefeber og åndedrætsbesvær, pludseligt blodtryksfald.

Hyppighederne af alvorlige allergiske bivirkninger er meget sjældne (anafylaktiske reaktioner, herunder anafylaktisk shock, kan påvirke op til 1 ud af 10.000 behandlede) og ikke almindelige (angioødem og allergisk ødem, kan påvirke op til 1 ud af 100 behandlede).

Samlet liste over bivirkninger fundet hos voksne, børn og unge

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 behandlede)

- nedsat antal røde blodlegemer, hvilket kan medføre bleghed og svaghed eller åndenød
- blødning i maven eller tarmen, blødning i nyrer, urinveje og kønsorganer (herunder blod i urinen og kraftig menstruationsblødning), næseblødning, blødning fra gummerne
- blødning i øjet (herunder blødning fra bindehinden, det hvide i øjet)
- blodansamling i væv eller hulrum i kroppen (hæmatom, blå mærker)
- ophostning af blod
- blødning fra huden eller under huden
- blødning efter operation
- sivning af blod eller væske fra operationssår
- hævede arme og ben
- smerter i arme og ben
- nedsat nyrefunktion (kan ses i blodprøver)
- feber
- mavesmerter, fordøjelsesbesvær, kvalme og opkastning, forstoppelse, diarré
- lavt blodtryk (symptomerne kan være svimmelhed eller besvimelse, når man rejser sig)
- manglende kræfter og energi (svaghed, træthed), hovedpine, svimmelhed
- udslæt, kløe
- stigning i visse leverenzzymer påvist ved blodprøver.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 100 behandlede)

- blødning i hjernen eller i kraniet (se ovenfor for tegn på blødning)
- blødning i led, så der opstår smerter og hævelse
- nedsat antal blodplader (trombocytopeni). Blodpladerne hjælper med at stoppe blødning
- allergiske reaktioner, herunder allergiske hudreaktioner
- nedsat leverfunktion (kan ses i blodprøver)
- stigning i bilirubin, visse bugspytkirtel- og leverenzzymer eller antal blodplader påvist ved blodprøver.
- besvimelse
- utilpashed
- hurtigere puls

- mundtørhed
- nældefeber

Sjældne bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 behandlede)

- blødning i en muskel
- galdeophobning (kolestase), leverbetændelse, herunder skadelig virkning på leverceller (betændelse i leveren og leverskade)
- gulfarvning af huden og øjnene (gulsot)
- lokal hævelse
- blodansamling (hæmatom) i lysken på grund af komplikationer i forbindelse med en undersøgelse af hjertet, hvor et kateter bliver ført ind gennem en blodåre i benet (pseudoaneurisme).

Meget sjælden (forekommer hos op til 1 ud af 10.000 behandlede)

- akkumulering af eosinofile leukocytter, en type hvide granulocytiske blodceller, der forårsager betændelse i lungerne (eosinofil pneumoni)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- nyresvigt efter en alvorlig blødning
- blødning i nyren, nogle gange med tilstedeværelse af blod i urinen, hvilket medfører, at nyrerne ikke kan fungere korrekt (antikoagulantia-relateret nefropati)
- øget tryk i muskler i ben eller arme efter en blødning, hvilket kan medføre smerter, hævelse, ændret følelse, følelseløshed eller lammelse (kompartmentsyndrom efter en blødning)

Bivirkninger hos børn og unge

Generelt var de bivirkninger, der blev observeret hos børn og unge i behandling med Xarelto, af samme type som dem, der blev observeret hos voksne, og de var primært af en let til moderat sværhedsgrad.

Bivirkninger, der blev observeret hyppigere hos børn og unge:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede)

- hovedpine
- feber
- næseblod
- opkastning

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede)

- øget puls
- blodprøver, der kan vise forhøjet bilirubin (galdepigment)
- trombocytopeni (lavt antal blodplader, som er celler, der hjælper blodet med at størkne)
- kraftig menstruation

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede)

- blodprøver, der kan vise en forhøjelse af en delkategori af bilirubin (direkte bilirubin, galdepigment)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter "EXP" og på det enkelte blisterark eller plastbeholderen efter "EXP".

Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringsbetingelser for dette lægemiddel.

Knuste tabletter

Knuste tabletter er stabile i vand og æblemos i op til 4 timer.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Xarelto indeholder:

- Aktivt stof: rivaroxaban. Hver tablet indeholder 15 mg eller 20 mg rivaroxaban.
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletterne: mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumcroscarmellose, lactosemonohydrat, hypromellose (2910), natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat. Se punkt 2 "Xarelto indeholder lactose og natrium".
Tablettens filmovertrek: macrogol (3350), hypromellose (2910), titandioxid (E 171), rød jernoxid (E 172).

Udseende og pakningsstørrelser

Xarelto 15 mg filmovertrukne tabletter er røde, runde, bikonvekse og mærket med et Bayer-kors på den ene side og "15" samt en trekant på den anden side.

De fås

- i blisterpakninger i æsker med 10, 14, 28, 42 eller 98 filmovertrukne tabletter eller
- i enkeltdosisblisterpakninger i æsker med 10 × 1 eller 100 × 1 eller
- i multipakker med 10 æsker med 10 x 1 filmovertrukne tabletter, eller
- i plastbeholdere med 100 filmovertrukne tabletter.

Xarelto 20 mg filmovertrukne tabletter er rødbrune, runde, bikonvekse og mærket med et Bayer-kors på den ene side og "20" samt en trekant på den anden side.

De fås

- i blisterpakninger i æsker med 10, 14, 28 eller 98 filmovertrukne tabletter eller
- i enkeltdosisblisterpakninger i æsker med 10 × 1 eller 100 × 1 eller
- i multipakker med 10 æsker med 10 x 1 filmovertrukne tabletter, eller
- i plastbeholdere med 100 filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Fremstiller

Fremstilleren kan identificeres ved hjælp af batchnummeret, der er trykt på æskens sideflap og på hver blisterpakning eller plastbeholder:

Hvis det første og andet tegn er BX, er fremstilleren
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

Hvis det første og andet tegn er IT, er fremstilleren
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Italien

Hvis det første og andet tegn er BT, er fremstilleren
Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Lietuva

UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

България

Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Danmark

Bayer A/S
Tlf.: +45 4523 5000

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Norge

Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 00

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

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 1 216 3300

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

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

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)21-529 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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Xarelto 15 mg filmoovertrukne tabletter

Xarelto 20 mg filmoovertrukne tabletter

Startpakning

Ikke til brug hos børn.
rivaroxaban

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xarelto
3. Sådan skal du tage Xarelto
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Xarelto indeholder det aktive stof rivaroxaban og benyttes hos voksne til:

- behandling af blodpropper i venerne i benene (dyb venetrombose) og i blodkarrene i lungerne (lungeemboli) samt forebyggelse af nye blodpropper i blodkarrene i benene og/eller lungerne.

Xarelto tilhører en gruppe medicin, der kaldes antitrombotika. Det fungerer ved at blokere en blodstørkningsfaktor i blodet (faktor Xa) og nedsætter således blodets tendens til at klumpe sig sammen.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Xarelto

Tag ikke Xarelto

- hvis du er allergisk over for rivaroxaban eller et af de øvrige indholdsstoffer i Xarelto (angivet i punkt 6)
- hvis du bløder kraftigt
- hvis du har en sygdom eller tilstand i et af kroppens organer, som øger risikoen for alvorlig blødning (f.eks. mavesår, hjerneskade eller -blødning, nylig operation i hjernen eller øjnene)
- hvis du tager medicin for at hindre blodpropper (f.eks. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), bortset fra når du skifter blodfortyndende behandling, eller hvis du får heparin gennem et vene- eller arteriekateter for at holde det åbent
- hvis du har en leversygdom, der medfører øget risiko for blødning
- hvis du er gravid eller ammer.

Lad være med at tage Xarelto, og fortæl det til din læge, hvis noget af ovenstående gælder for dig.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager Xarelto.

Vær ekstra forsigtig med at tage Xarelto

- hvis du har øget risiko for blødning, som f.eks. i følgende situationer:
 - svær nyresygdom, da din nyrefunktion kan påvirke den mængde medicin, der virker i din krop
 - hvis du tager anden medicin for at forebygge blodpropper (f.eks. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), når du skifter blodfortyndende behandling, eller hvis du får heparin gennem et vene- eller arteriekateter for at holde det åbent (se ”Brug af anden medicin sammen med Xarelto”)
 - blødningsforstyrrelser
 - meget højt blodtryk, som ikke er reguleret med medicin
 - sygdomme i mave eller tarm, der kan give blødninger, f.eks. betændelse i tarmene eller i maven eller irritation i spiserøret f.eks. på grund af sure opstød (sygdom, hvor mavesyren kommer op i spiserøret), eller tumorer, som befinder sig i maven eller tarmen eller i kønsorganerne eller urinvejene
 - et problem med blodkarrene bagerst i øjnene (retinopati)
 - en lungesygdom, hvor dine bronkier er udvidede og fyldt med pus (bronkiektase), eller du tidligere har haft blødning fra lungerne
- hvis du har en kunstig hjerteklap
- hvis du ved, at du har en sygdom, der hedder antifosfolipidsyndrom (en forstyrrelse i immunsystemet, der giver øget risiko for blodpropper), skal du sige det til lægen, som vil vurdere, om behandlingen skal ændres
- hvis lægen har vurderet, at dit blodtryk er ustabil, eller der er planlagt en anden behandling eller operation for at fjerne blodproppen i dine lunger.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til lægen, før du tager Xarelto. Lægen vil beslutte, om du skal behandles med dette lægemiddel, og om du skal holdes under nøje observation.

Hvis du skal opereres

- er det yderst vigtigt, at du tager Xarelto før og efter operationen på præcist de tidspunkter, som lægen har angivet
- hvis du i forbindelse med din operation får indsat et kateter eller får en injektion i rygmarven (f.eks. epidural eller spinal bedøvelse eller smertelindring):
 - er det meget vigtigt, at du tager Xarelto før og efter injektionen eller fjernelsen af katetret på præcist det tidspunkt, som lægen har fortalt dig
 - skal du straks fortælle det til lægen, hvis du bliver følelsesløs eller svag i dine ben, eller hvis du får afførings- eller vandladningsproblemer, når bedøvelsen er afsluttet; du skal straks behandles for dette.

Børn og unge

Xarelto startpakning anbefales **ikke til børn og unge under 18 år, da det er** specifikt beregnet til startbehandling af voksne patienter, og ikke egnet til børn og unge.

Brug af anden medicin sammen med Xarelto

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Hvis du tager

- visse former for medicin mod svampeinfektioner (f.eks. fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), medmindre de kun smøres på huden
- ketoconazoltabletter (bruges til at behandle Cushings syndrom – når kroppen producerer for meget kortisol)
- visse former for medicin mod bakterieinfektioner (f.eks. clarithromycin, erythromycin)
- visse former for virushæmmende medicin mod HIV/AIDS (f.eks. ritonavir)

- anden medicin til forebyggelse af blodpropper (f.eks. enoxaparin, clopidogrel eller vitamin K-antagonister som f.eks. warfarin og acenocumarol)
- betændelseshæmmende og smertestillende medicin (f.eks. naproxen eller acetylsalicylsyre)
- dronedaron, et lægemiddel, der bruges til behandling af unormal hjerterytme.
- visse former for medicin til behandling af depression (selektive serotonin genoptagelseshæmmere (SSRI-præparater) eller serotonin-/noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI-præparater).

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til lægen, før du tager Xarelto, da Xarelto's virkning kan blive forstærket. Lægen vil beslutte, om du skal behandles med dette lægemiddel, og om du skal holdes under nøje observation. Hvis din læge tror, at du har øget risiko for at få mavesår, kan han eller hun også ordinere forebyggende behandling.

Hvis du tager

- visse former for medicin til behandling af epilepsi (phenytoin, carbamazepin, phenobarbital)
- perikon (*Hypericum perforatum*), et naturlægemiddel mod depression
- rifampicin, et antibiotikum.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig, skal du fortælle det til lægen, før du tager Xarelto, da Xarelto's virkning kan blive nedsat. Lægen vil beslutte, om du skal behandles med Xarelto, og om du skal overvåges nøje.

Graviditet og amning

Tag ikke Xarelto, hvis du er gravid eller ammer. Hvis der er mulighed for, at du kan blive gravid, skal du bruge effektiv prævention, mens du tager Xarelto. Hvis du bliver gravid, mens du tager dette lægemiddel, skal du fortælle det til lægen med det samme. Lægen vil så afgøre det videre behandlingsforløb.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Xarelto kan medføre svimmelhed (almindelig bivirkning) eller besvimelse (ikke almindelig bivirkning) (se punkt 4 "Bivirkninger"). Du må ikke føre motorkøretøj, cykle eller betjene værktøj eller maskiner, hvis du oplever disse symptomer.

Xarelto indeholder lactose og natrium

Kontakt lægen, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke tåler visse sukkerarter.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage Xarelto

Tag altid dette lægemiddel nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Du skal tage Xarelto sammen med et måltid. Tabletterne skal helst synkes med vand.

Hvis du har problemer med at sluge tabletten hel, skal du tale med din læge om andre måder at tage Xarelto på. Tabletten kan knuses og blandes med vand eller æblemos, umiddelbart før du tager den. Når du har indtaget denne blanding, skal du umiddelbart derefter spise et måltid mad. Hvis det er nødvendigt, kan din læge give dig den knuste Xarelto-tablet via en mavesonde.

Dosis

Den anbefalede dosis er én 15 mg-tablet Xarelto to gange dagligt i de første 3 uger. Den anbefalede dosis efter 3 uger er én 20 mg-tablet Xarelto én gang dagligt.

Denne Xarelto 15 mg og 20 mg startpakning er kun beregnet til de første 4 ugers behandling

Når du har taget startpakken, vil behandlingen fortsætte med Xarelto 20 mg én gange dagligt, som din læge har fortalt dig.

Hvis du har nyreproblemer, kan din læge beslutte at nedsætte dosis efter tre uger til én 15 mg-tablet Xarelto én gang dagligt, hvis risikoen for blødning er større end risikoen for at få en ny blodprop.

Dosistidspunkt

Tag tabletten/erne hver dag, indtil lægen siger, at du skal holde op med at tage dem.

Forsøg at tage tabletten/erne på samme tidspunkt hver dag, så det er nemmere at huske.

Lægen beslutter, hvor længe du skal fortsætte behandlingen.

Hvis du har taget for meget Xarelto

Kontakt lægen øjeblikkeligt, hvis du har taget for mange Xarelto-tabletter. Hvis du tager for meget Xarelto, øges risikoen for blødning.

Hvis du har glemt at tage Xarelto

- Såfremt du tager én 15 mg-tablet to gange dagligt og er kommet til at glemme en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Du må ikke tage mere end to 15 mg-tabletter på samme dag. Såfremt du glemmer en dosis, kan du tage to 15 mg-tabletter på én gang, således at du kommer op på i alt to tabletter (30 mg) samme dag. Næste dag skal du fortsætte med at tage én 15 mg-tablet to gange dagligt.
- Såfremt du tager én 20 mg-tablet én gang dagligt og er kommet til at glemme en dosis, skal du tage den, så snart du kommer i tanke om det. Du må ikke tage mere end én tablet på samme dag som erstatning for en glemt dosis. Tag den næste tablet den efterfølgende dag, og fortsæt derefter med at tage én tablet om dagen som normalt.

Hvis du holder op med at tage Xarelto

Du må ikke holde op med at tage Xarelto uden først at have talt med din læge, da Xarelto behandler og forebygger alvorlige tilstande.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Som det er tilfældet med lignende medicin, som kan nedsætte dannelsen af blodpropper, kan Xarelto medføre blødninger, der muligvis kan være livstruende. Voldsom blødning kan medføre et pludseligt blodtryksfald (shock). I nogle tilfælde er disse blødninger ikke umiddelbart synlige.

Fortæl det øjeblikkeligt til lægen, hvis du oplever en eller flere af følgende bivirkninger:

- **Tegn på blødning**

- blødning i hjernen eller i kraniet (symptomerne kan omfatte hovedpine, svaghed i den ene side, opkast, krampeanfald, nedsat bevidsthedsniveau og nakkestivhed. En alvorlig medicinsk akuttilstand. Søg straks lægehjælp!)
- langvarig eller kraftig blødning
- usædvanlig svaghed, træthed, bleghed, svimmelhed, hovedpine, uforklarlig hævelse, åndenød, brystsmerte eller angina pectoris

Lægen kan beslutte at holde dig under nøje observation eller ændre behandlingen.

- **Tegn på alvorlige hudreaktioner**

- kraftigt hududslæt, der breder sig, blisterdannelse eller læsioner af slimhinden, f.eks. i munden eller øjnene (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse).
- en bivirkning, som giver udslæt, feber, betændelse i de indre organer, blodabnormaliteter og systemisk sygdom (DRESS syndrom).

Hyppigheden af disse bivirkninger er meget sjælden (op til 1 ud af 10.000 behandlede).

- **Tegn på alvorlige allergiske reaktioner**

- hævelse af ansigt, læber, mund, tunge eller hals, synkebesvær, nældefeber og åndedrætsbesvær, pludseligt blodtryksfald.

Hyppighederne af alvorlige allergiske bivirkninger er meget sjældne (anafylaktiske reaktioner, herunder anafylaktisk shock, kan påvirke op til 1 ud af 10.000 behandlede) og ikke almindelige (angioødem og allergisk ødem, kan påvirke op til 1 ud af 100 behandlede).

Samlet liste over bivirkninger

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 behandlede)

- nedsat antal røde blodlegemer, hvilket kan medføre bleghed og svaghed eller åndenød
- blødning i maven eller tarmen, blødning i nyrer, urinveje og kønsorganer (herunder blod i urinen og kraftig menstruationsblødning), næseblødning, blødning fra gummerne
- blødning i øjet (herunder blødning fra bindehinden, det hvide i øjet)
- blodansamling i væv eller hulrum i kroppen (hæmatom, blå mærker)
- ophostning af blod
- blødning fra huden eller under huden
- blødning efter operation
- sivning af blod eller væske fra operationssår
- hævede arme og ben
- smerter i arme og ben
- nedsat nyrefunktion (kan ses i blodprøver)
- feber
- mavesmerter, fordøjelsesbesvær, kvalme og opkastning, forstoppelse, diarré
- lavt blodtryk (symptomerne kan være svimmelhed eller besvimelse, når man rejser sig)
- manglende kræfter og energi (svaghed, træthed), hovedpine, svimmelhed
- udslæt, kløe
- stigning i visse leverenzzymer påvist ved blodprøver.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 100 behandlede)

- blødning i hjernen eller i kraniet (se ovenfor for tegn på blødning)
- blødning i led, så der opstår smerter og hævelse
- nedsat antal blodplader (trombocytopeni). Blodpladerne hjælper med at stoppe blødning
- allergiske reaktioner, herunder allergiske hudreaktioner
- nedsat leverfunktion (kan ses i blodprøver)
- stigning i bilirubin, visse bugspytkirtel- og leverenzzymer eller antal blodplader påvist ved blodprøver.
- besvimelse
- utilpashed
- hurtigere puls
- mundtørhed
- nældefeber

Sjældne bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 behandlede)

- blødning i en muskel
- galdeophobning (kolestase), leverbetændelse, herunder skadelig virkning på leverceller (betændelse i leveren og leverskade)
- gulfarvning af huden og øjnene (gulsot)
- lokal hævelse

- blodansamling (hæmatom) i lysken på grund af komplikationer i forbindelse med en undersøgelse af hjertet, hvor et kateter bliver ført ind gennem en blodåre i benet (pseudoaneurisme).

Meget sjælden (forekommer hos op til 1 ud af 10.000 behandlede)

- akkumulering af eosinofile leukocytter, en type hvide granulocytiske blodceller, der forårsager betændelse i lungerne (eosinofil pneumoni)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- nyresvigt efter en alvorlig blødning
- blødning i nyren, nogle gange med tilstedeværelse af blod i urinen, hvilket medfører, at nyrene ikke kan fungere korrekt (antikoagulantia-relateret nefropati)
- øget tryk i muskler i ben eller arme efter en blødning, hvilket kan medføre smerter, hævelse, ændret følelse, følelsesløshed eller lammelse (kompartmentsyndrom efter en blødning)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter "EXP" og på det enkelte omslag efter "EXP".

Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringsbetingelser for dette lægemiddel.

Knuste tabletter:

Knuste tabletter er stabile i vand eller æblemos i op til 4 timer.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Xarelto indeholder:

- Aktivt stof: rivaroxaban. Hver tablet indeholder henholdsvis 15 mg eller 20 mg rivaroxaban.
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletterne: mikrokrySTALLinsk cellulose, natriumcroscarmellose, lactosemonohydrat, hypromellose (2910), natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat. Se punkt 2 "Xarelto indeholder lactose og natrium".
Tablettens fillovertræk: macrogol (3350), hypromellose (2910), titandioxid (E 171), rød jernoxid (E 172).

Udseende og pakningsstørrelser

Xarelto 15 mg fillovertrukne tabletter er røde, runde, bikonvekse og mærket med et Bayer-kors på den ene side og "15" samt en trekant på den anden side.

Xarelto 20 mg fillovertrukne tabletter er rødbrune, runde, bikonvekse og mærket med et Bayer-kors på den ene side og "20" samt en trekant på den anden side.

Startpakning til de første 4 uger: Hver pakning med 49 fillovertrukne tabletter til de første 4 ugers behandling indeholder:

42 filmovertukne tabletter med hver 15 mg rivaroxaban og 7 filmovertukne tabletter med hver 20 mg rivaroxaban i et omslag.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Fremstiller

Fremstilleren kan identificeres ved hjælp af batchnummeret, der er trykt på æskens sideflap og på hver blisterpakning eller plastbeholder:

Hvis det første og andet tegn er BX, er fremstilleren
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

Hvis det første og andet tegn er IT, er fremstilleren
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Italien

Hvis det første og andet tegn er BT, er fremstilleren
Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Lietuva

UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

България

Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Danmark

Bayer A/S
Tlf.: +45 4523 5000

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

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 1 216 3300

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

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

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)21-529 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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Indlægsseddel: Information til brugeren

Xarelto 1 mg/ml granulat til oral suspension rivaroxaban

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger. Denne indlægsseddel blev skrevet til patienten ("dig") og den forælder eller omsorgsperson, som vil give dette lægemiddel til barnet.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig eller barnet personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller barnet får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage eller give Xarelto
3. Sådan skal du tage eller give Xarelto
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Xarelto indeholder det aktive stof rivaroxaban.

Xarelto tilhører en gruppe medicin, der kaldes antitrombotika. Det fungerer ved at blokere en blodstørkningsfaktor i blodet (faktor Xa) og nedsætter således blodets tendens til at klumpe sig sammen.

Xarelto anvendes til nyfødte børn født til terminen, spædbørn og små børn, børn og unge under 18 år til at:

- behandle blodpropper og forebygge tilbagevendende blodpropper i venerne eller i blodkarrene i lungerne, efter en indledende behandling på mindst 5 dage med injicerbare lægemidler, der anvendes til at behandle blodpropper.

Læs og følg brugsanvisningen, der følger med dette lægemiddel, da den vil vise dig, hvordan du skal forberede og tage eller give Xarelto oral suspension.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage eller give Xarelto

Tag eller giv ikke Xarelto, hvis du eller barnet

- er allergisk over for rivaroxaban eller et af de øvrige indholdsstoffer i Xarelto (angivet i punkt 6)
- bløder kraftigt
- har en sygdom eller tilstand i et af kroppens organer, som øger risikoen for alvorlig blødning (f.eks. mavesår, hjerneskade eller -blødning, nylig operation i hjernen eller øjnene)
- tager medicin for at hindre blodpropper (f.eks. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), bortset fra
 - når der skiftes lægemidler for at forhindre blodpropper, eller
 - hvis der gives heparin gennem et vene- eller arteriekateter for at holde det åbent.
- har en leversygdom forbundet med en øget risiko for blødning
- er gravid eller ammer.

Lad være med at tage eller give Xarelto, og fortæl det til din læge, hvis noget af ovenstående gælder for dig eller barnet.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du bruger Xarelto, hvis:

- du eller barnet har øget risiko for blødning. Dette kunne f.eks. være følgende situationer:
 - moderat eller svær nyresygdom, da nyrefunktionen kan påvirke den mængde medicin, der virker i kroppen
 - hvis du eller barnet tager anden medicin for at forebygge blodpropper (f.eks. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), hvis det er absolut nødvendigt (se punkt "Tag eller giv ikke Xarelto")
 - blødningsforstyrrelser
 - meget højt blodtryk, som ikke er reguleret med medicin
 - sygdomme i mave eller tarm, der kan give blødninger, f.eks. betændelse i tarmene eller i maven eller irritation i spiserøret f.eks. på grund af en sygdom, hvor mavesyren kommer op i spiserøret, eller tumorer, som befinder sig i maven eller tarmen eller i kønsorganerne eller urinvejene
 - et problem med blodkarrene bagerst i øjnene (retinopati)
 - en lungesygdom, hvor bronkierne er udvidede og fyldt med pus (bronkiektase), eller du tidligere har haft blødning fra lungerne
- du eller barnet har en kunstig hjerteklap
- du eller barnet ved, at du har en sygdom, der hedder antifosfolipidsyndrom (en forstyrrelse i immunsystemet, der giver øget risiko for blodpropper)
- dit eller barnets blodtryk er ustabil
- anden behandling eller operation er planlagt for at fjerne blodproppen i lungerne.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig eller barnet, skal du fortælle det til lægen, før du tager eller giver Xarelto. Lægen vil beslutte, om du eller barnet skal behandles med dette lægemiddel, og skal holdes under nøje observation.

Du må ikke give Xarelto til børn under 6 måneder, som

- blev født før den 37. graviditetsuge, eller
- vejer under 2,6 kg, eller
- har ammet eller fået modermælkserstatning i færre end 10 dage

I disse tilfælde kan doseringen af Xarelto ikke bestemmes på pålidelig vis, og lægemidlet er ikke blevet undersøgt hos disse børn.

Hvis du eller barnet skal opereres

- Det er yderst vigtigt, at du tager eller giver Xarelto før og efter operationen på præcis de tidspunkter, lægen har fortalt dig.
- Hvis i forbindelse med operationen I får indsat et kateter eller får en injektion i rygmarven (f.eks. epidural eller spinal bedøvelse eller smertelindring):

- det er meget vigtigt at tage eller give Xarelto før og efter injektionen eller fjernelsen af katetret på præcist det tidspunkt, lægen har fortalt dig
- fortæl det straks til lægen, hvis du eller barnet bliver følelsesløs eller svag i benene, eller hvis I får afførings- eller vandladningsproblemer, når bedøvelsen er afsluttet. I dette tilfælde skal I straks behandles for dette.

Børn og unge

Xarelto oral suspension skal anvendes til patienter under 18 år til behandling af blodpropper og til at forebygge tilbagevendende blodpropper i venerne, eller i lungernes blodkar. Der findes ikke tilstrækkelige oplysninger om dets anvendelse til børn og unge til andre indikationer.

Brug af anden medicin sammen med Xarelto

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis du eller barnet bruger anden medicin, for nylig har brugt anden medicin eller planlægger at bruge anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

- Hvis du eller barnet tager:
 - visse former for medicin mod svampeinfektioner (f.eks. fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), medmindre de kun smøres på huden
 - ketoconazoltabletter (bruges til at behandle Cushings syndrom – når kroppen producerer for meget kortisol)
 - visse former for medicin mod bakterieinfektioner (f.eks. clarithromycin, erythromycin)
 - visse former for medicin mod HIV/AIDS (f.eks. ritonavir)
 - anden medicin til forebyggelse af blodpropper (f.eks. enoxaparin, clopidogrel eller vitamin K-antagonister som f.eks. warfarin og acenocumarol)
 - lægemidler til at lindre betændelse og smerter (f.eks. naproxen eller acetylsalicylsyre)
 - dronedaron, et lægemiddel, der bruges til behandling af unormal hjerterytme
 - visse former for medicin til behandling af depression (selektive serotonin genoptagelseshæmmere (SSRI-præparater) eller serotonin-/noradrenalingenoptagelseshæmmere (SNRI-præparater)).

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig eller barnet, skal du fortælle det til lægen, før du tager eller giver Xarelto, da Xareltos virkning kan blive forstærket. Lægen vil beslutte, om du eller barnet skal behandles med dette lægemiddel, og om I skal holdes under nøje observation.

Hvis lægen tror, at du eller barnet har øget risiko for at få mavesår, kan en forebyggende mavesårsbehandling være nødvendig.

- **Hvis du eller barnet tager:**
 - visse former for medicin til at behandle epilepsi (phenytoin, carbamazepin, phenobarbital)
 - perikon (*Hypericum perforatum*), et naturlægemiddel mod depression
 - rifampicin, et antibiotikum.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig eller barnet, skal du fortælle det til lægen, før du tager eller giver Xarelto, da Xareltos virkning kan blive nedsat. Lægen vil beslutte, om du eller barnet skal behandles med Xarelto, og om I skal overvåges nøje.

Graviditet og amning

- Hvis du eller den unge er gravid eller ammer, må I ikke tage eller give Xarelto.
- Hvis der er mulighed for, at du eller den unge kan blive gravide, skal effektiv prævention anvendes, mens I tager Xarelto.
- Hvis du eller den unge bliver gravid, mens I tager dette lægemiddel, skal du fortælle det til lægen med det samme. Lægen vil så afgøre det videre behandlingsforløb.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Xarelto kan medføre svimmelhed eller besvimelse. Du eller barnet må ikke føre motorkøretøj, cykle eller betjene værktøj eller maskiner, hvis I oplever disse symptomer.

Xarelto indeholder natriumbenzoat og natrium

Dette lægemiddel indeholder 1,8 mg natriumbenzoat (E 211) pr. ml oral suspension. Natriumbenzoat (E 211) kan øge gulsot (gulning af huden og øjnene) hos nyfødte (op til 4 uger).

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. milliliter, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan skal du tage eller give Xarelto

Tag altid dette lægemiddel eller giv lægemidlet til barnet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Sørg for, at de korrekte oplysninger om, hvor meget Xarelto, der skal tages eller gives, og hvor ofte, er skrevet på det dertil beregnede område på æsken. Hvis det ikke er det, skal du spørge apotekspersonalet eller lægen om de relevante oplysninger.

Brugsanvisning

Hvordan du forbereder eller tager eller giver Xarelto oral suspension:

- Se brugsanvisningen, der medfølger i æsken og
- Se træningsvideoen, som du kan se via QR-koden, som er påtrykt patientkortet, som medfølger i æsken.

Sådan skal det tages eller gives

Tag eller giv Xarelto oral suspension i forbindelse med madning (modermælk eller modermælkserstatning) eller et måltid. Hver Xarelto-dosis skal sluges sammen med en typisk serveringsstørrelse af væske (for eksempel 20 ml til børn på 6 måneder op til 240 ml hos unge). Denne typiske serveringsstørrelse kan inkludere den sædvanlige mængde af drik, der anvendes til madning (f.eks. modermælk, modermælkserstatning, ernæringsdrik).

Lægen kan også give den orale suspension via en mavesonde.

Så meget skal der tages eller gives

Dosen af Xarelto afhænger af patientens legemsvægt. Den vil blive beregnet af lægen, som en mængde (volumen) i milliliter (ml) oral suspension. Den skal udmåles ved hjælp af den blå sprøjte (enten 1 ml eller 5 ml eller 10 ml sprøjte, se tabel 1), der leveres med dette lægemiddel. Lægen vil ordinere det nødvendige volumen, herunder den særlige sprøjte, som du skal bruge.

Lægen vil fortælle dig hvor meget af den orale suspension du eller barnet skal tage.

Nedenfor er den tabel, som lægen vil bruge. **Du må ikke selv ændre dosen.**

Alle materialer til at forberede og administrere den orale suspension leveres sammen med lægemidlet (undtagen drikkevand). Brug vand uden brus for at undgå bobler. **Du må kun bruge den medfølgende sprøjte** til at administrere Xarelto, for at sikre en akkurat dosering. Du må ikke anvende nogen anden metode til at administrere opløsningen, f.eks. en anden sprøjte, en ske osv.

Da Xarelto-dosen er baseret på legemsvægten, er det vigtigt, at du overholder de planlagte lægebesøg, da det kan være nødvendigt at justere dosis, når vægten ændrer sig, især for børn under 12 kg. Dette sikrer, at barnet får den korrekte dosis Xarelto.

Tabel 1: Anbefalet dosis af Xarelto til børn

Legemsvægt [kg]	Enkeltdosis*	Daglig indtagelses-hyppighed	Total daglig dosis	Passende blå sprøjte
2,6 til under 3	0,8 ml	3 gange	2,4 ml	1 ml
3 til under 4	0,9 ml		2,7 ml	5 ml
4 til under 5	1,4 ml		4,2 ml	
5 til under 7	1,6 ml		4,8 ml	
7 til under 8	1,8 ml		5,4 ml	
8 til under 9	2,4 ml		7,2 ml	
9 til under 10	2,8 ml		8,4 ml	
10 til under 12	3,0 ml		9,0 ml	
12 til under 30	5,0 ml	2 gange	10,0 ml	5 ml eller 10 ml
30 til under 50	15,0 ml	én gang	15,0 ml	10 ml
50 eller mere	20,0 ml		20,0 ml	

- 1 ml oral suspension svarer til 1 mg rivaroxaban.

Lægen kan også ordinere tabletter, hvis du eller barnet er i stand til at sluge tabletten og vejer mindst 30 kg.

Dosistidspunkt

Tag eller giv den orale suspension efter anvisningerne hver dag, indtil lægen fortæller dig, at du skal stoppe.

Tag eller giv den orale suspension på samme tidspunkt hver dag, for at hjælpe dig med at huske på det. Overvej at sætte en alarm for at huske det.

Du bedes venligst observere barnet for at sikre at den fulde dosis bliver indtaget.

Hvis lægen har fortalt dig, at du skal tage eller give Xarelto:

- én gang dagligt, skal du gøre det med ca. 24 timers mellemrum
- to gange dagligt, skal du gøre det med ca. 12 timers mellemrum
- tre gange dagligt, skal du gøre det med ca. 8 timers mellemrum

Lægen vil beslutte, hvor længe du eller barnet skal fortsætte behandlingen.

Hvis du eller barnet spytter dosen ud eller kaster op

- mindre end 30 minutter efter indtagelsen af Xarelto, skal du tage eller give en ny dosis.
 - mere end 30 minutter efter indtagelsen af Xarelto, **må du ikke** tage eller give en ny dosis.
- Fortsæt med at tage eller give den næste Xarelto-dosis på det næste planlagte tidspunkt.

Kontakt lægen, hvis du eller barnet gentagne gange spytter dosen ud eller kaster op, efter I har taget Xarelto.

Hvis du har glemt at tage eller give Xarelto

- **Hvis du tager eller giver Xarelto én gang dagligt**, skal du tage eller give den glemte Xarelto-dosis, så snart du husker på det, den samme dag. Hvis dette ikke er muligt, skal du springe denne dosis over. I så fald skal du tage eller give den næste Xarelto-dosis den følgende dag. Du må ikke tage eller give mere end en dosis om dagen.
- **Hvis du tager eller giver Xarelto to gange dagligt:**
 - Glemst morgendosis: Tag eller giv den glemte dosis, så snart du husker på det. Du kan tage eller give den sammen med aftendosis.
 - Glemst aftendosis: Du kan kun tage eller give den glemte dosis den samme aften. Du må ikke tage eller give to doser den næste morgen.

- **Hvis du tager eller giver Xarelto tre gange om dagen**, må du ikke prøve at indhente den glemte dosis. Fortsæt med den næste planlagte dosis (der gives hver 8. time).

Dagen efter en glemt dosis skal du fortsætte, som lægen har ordineret, en, to eller tre gange om dagen.

Hvis du har taget eller givet for meget Xarelto

Kontakt lægen øjeblikkeligt, hvis du har taget eller givet for meget Xarelto oral suspension. Hvis du tager eller giver for meget Xarelto, øges risikoen for blødning.

Hvis du holder op med at tage eller give Xarelto

Du må ikke holde op med Xarelto uden først at have talt med din læge, da Xarelto behandler og forebygger alvorlige tilstande.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Som det er tilfældet med lignende medicin til at nedsætte dannelsen af blodpropper, kan Xarelto medføre blødninger, der muligvis kan være livstruende. Voldsom blødning kan medføre et pludseligt blodtryksfald (shock). I nogle tilfælde er disse blødninger ikke umiddelbart synlige.

Fortæl det øjeblikkeligt til lægen, **hvis du eller barnet oplever en eller flere af følgende bivirkninger:**

- **Tegn på blødning**

- Blødning i hjernen eller i kraniet (symptomerne kan omfatte hovedpine, svaghed i den ene side, opkast, krampeanfald, nedsat bevidsthedsniveau og nakkestivhed. En alvorlig medicinsk akuttilstand. Søg straks lægehjælp!)
- langvarig eller kraftig blødning
- usædvanlig svaghed, træthed, bleghed, svimmelhed, hovedpine, uforklarlig hævelse, åndenød, brystsmerte eller angina pectoris

Lægen kan beslutte at holde dig eller barnet under nøje observation eller ændre behandlingen.

- **Tegn på alvorlige hudreaktioner**

- kraftigt hududslæt, der breder sig, blisterdannelse eller læsioner af slimhinden, f.eks. i munden eller øjnene (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse)
- en bivirkning, som giver udslæt, feber, betændelse i de indre organer, blodabnormaliteter og systemisk sygdom (DRESS syndrom)

Hyppigheden af disse bivirkninger er meget sjældne (op til 1 ud af 10.000 behandlede).

- **Tegn på alvorlige allergiske reaktioner**

- hævelse af ansigt, læber, mund, tunge eller hals, synkebesvær, nældefeber og åndedrætsbesvær, pludseligt blodtryksfald

Hyppighederne af svære allergiske reaktioner er meget sjældne (anafylaktiske reaktioner, herunder anafylaktisk shock, kan påvirke op til 1 ud af 10.000 behandlede) og ikke almindelige (angioødem og allergisk ødem, kan påvirke op til 1 ud af 100 behandlede).

Samlet liste over bivirkninger fundet hos voksne og børn og unge:

Almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 10 behandlede)

- nedsat antal røde blodlegemer, hvilket kan medføre bleghed og svaghed eller åndenød
- blødning i maven eller tarmen, blødning i nyrer, urinveje og kønsorganer (herunder blod i urinen og kraftig menstruationsblødning), næseblødning, blødning fra gummerne

- blødning i øjet (herunder blødning fra bindehinden, det hvide i øjet)
- blodansamling i væv eller hulrum i kroppen (hæmatom, blå mærker)
- ophostning af blod
- blødning fra huden eller under huden
- blødning efter operation
- sivning af blod eller væske fra operationssår
- hævede arme og ben
- smerter i arme og ben
- nedsat nyrefunktion (kan ses i blodprøver)
- feber
- mavesmerter, fordøjelsesbesvær, kvalme og opkastning, forstoppelse, diarré
- lavt blodtryk (symptomerne kan være svimmelhed eller besvimelse, når man rejser sig)
- manglende kræfter og energi (svaghed, træthed), hovedpine, svimmelhed
- udslæt, kløe
- stigning i visse leverenzymmer påvist ved blodprøver.

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 100 behandlede)

- blødning i hjernen eller i kraniet (se ovenfor, mulige bivirkninger kan være tegn på blødning)
- blødning i led, så der opstår smerter og hævelse
- nedsat antal blodplader (trombocytopeni). Blodpladerne hjælper med at stoppe blødning
- allergiske reaktioner, herunder allergiske hudreaktioner
- nedsat leverfunktion (kan ses i blodprøver)
- stigning i bilirubin, visse bugspytkirtel- og leverenzymmer eller antal blodplader påvist ved blodprøver.
- besvimelse
- utilpashed
- hurtigere puls
- mundtørhed
- nældefeber

Sjældne bivirkninger (forekommer hos op til 1 ud af 1.000 behandlede)

- blødning i en muskel
- galdeophobning (kolestase), leverbetændelse, herunder skadelig virkning på leverceller (betændelse i leveren og leverskade)
- gulfarvning af huden og øjnene (gulsot)
- lokal hævelse
- blodansamling (hæmatom) i lysken på grund af komplikationer i forbindelse med en undersøgelse af hjertet, hvor et kateter bliver ført ind gennem en blodåre i benet (pseudoaneurisme).

Meget sjælden (forekommer hos op til 1 ud af 10.000 behandlede)

- akkumulering af eosinofile leukocytter, en type hvide granulocytiske blodceller, der forårsager betændelse i lungerne (eosinofil pneumoni)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- nyresvigt efter en alvorlig blødning
- blødning i nyren, nogle gange med tilstedeværelse af blod i urinen, hvilket medfører, at nyrerne ikke kan fungere korrekt (antikoagulantia-relateret nefropati)
- øget tryk i muskler i ben eller arme efter en blødning, hvilket kan medføre smerter, hævelse, ændret følelse, følelsesløshed eller lammelse (kompartmentsyndrom efter en blødning)

Bivirkninger hos børn og unge

Generelt var de bivirkninger, der blev observeret hos børn og unge i behandling med Xarelto, af samme type som dem, der blev observeret hos voksne, og de var primært af en let til moderat sværhedsgrad.

Bivirkninger, der blev observeret hyppigere hos børn og unge:

Meget almindelig (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 behandlede)

- hovedpine
- feber
- næseblod
- opkastning

Almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 behandlede)

- øget puls
- blodprøver, der kan vise forhøjet bilirubin (galdepigment)
- trombocytopeni (lavt antal blodplader, som er celler, der hjælper blodet med at størkne)
- kraftig menstruation

Ikke almindelig (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 behandlede)

- blodprøver, der kan vise en forhøjelse af en delkategori af bilirubin (direkte bilirubin, galdepigment)

Indberetning af bivirkninger

Hvis du eller barnet oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og på flasken efter EXP.

Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Efter forberedelse er opbevaringstiden for suspensionen 14 dage ved stuetemperatur.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

Må ikke nedfrys. Opbevares opretstående efter forberedelse.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Xarelto indeholder:

- Aktivt stof: rivaroxaban. En glasflaske indeholder enten
 - 51,7 mg rivaroxaban, hvor der skal tilsættes 50 ml vand
 - eller 103,4 mg rivaroxaban, hvor der skal tilsættes 100 ml vand.Efter forberedelse indeholder hver ml suspension 1 mg rivaroxaban.
- Øvrige indholdsstoffer:
Citronsyre, vandfri (E 330), hypromellose (2910), mannitol (E 421), mikrokrySTALLinsk cellulose, carboxymethylstivelsesnatrium, natriumbenzoat (E 211) (se punkt 2 "Xarelto indeholder natriumbenzoat og natrium"), sucralose (E 955), xanthangummi (E 415), sød og cremet smag (består af smagsstoffer, maltodextrin (majs), propylenglycol (E 1520) og akaciegummi (E 414)).

Udseende og pakningsstørrelser

Xarelto granulat til oral suspension er hvidt granulat i en glasflaske med børnesikret skruelåg.

Pakningsstørrelser

- Til børn, der **vejer under 4 kg**:
Foldæske med en brun glasflaske, der indeholder 2,625 g granulat (svarende til 51,7 mg rivaroxaban), to 1 ml blå sprøjter, en vandsprøjte med 50 ml og en adapter.
- Til børn, der **vejer 4 kg eller derover**:
Foldæske med en brun glasflaske, der indeholder 5,25 g granulat (svarende til 103,4 mg rivaroxaban), to 5 ml og to 10 ml blå sprøjter, en vandsprøjte med 100 ml og en adapter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

Individuel vægtjusteret dosisvolumen og -hyppighed skal specificeres af den ordinerende læge. Det skal skrives på den ydre æske, når den udleveres til forældre, omsorgspersoner eller patienter. Følg venligst nøje brugsanvisningen, som leveres med hver pakning.

Se træningsvideoen, som du kan se via QR-koden, som er påtrykt patientkortet, der leveres med lægemidlet.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Lietuva

UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

България

Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Danmark

Bayer A/S
Tlf.: +45 4523 5000

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Norge

Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 00

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 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 1 216 3300

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

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371-67 84 55 63

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-529 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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Du kan finde yderligere information om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

Brugsanvisning

Brugsanvisning

Xarelto 1 mg/ml

Flaske med 2,625 g granulat til forberedelse af oral suspension

Aktivt lægemiddelstof: Rivaroxaban

Forberedelse og administration af den orale suspension (blanding af granulat-vand)

Ordliste og symboler

- Granulat: pulver (leveres i flasken), som indeholder det aktive lægemiddelstof
- Vandsprøjte: 50 ml sprøjte, der anvendes til at måle og tilsætte 50 ml vand til flasken, som indeholder Xarelto granulat.
- Suspension: blanding af granulat-vand (til oral applikation)
- Blå sprøjte: sprøjte med et blå stempel til at optrække og administrere Xarelto i munden.



Forsigtig: Se brugsanvisningen for relevante oplysninger relateret til advarsler og forsigtighedsregler.



Se brugsanvisningen.



Opbevares væk fra sollys



Beskyttes mod fugt



Fremstiller



Fremstillingsdato



Udløbsdato



Referencenummer



Batchnummer



Kun til oral anvendelse



Blå sprøjte – Enkelt patient,
flergangsbrug



Vandsprøjte – kun til engangsbrug og må
ikke genbruges



Må ikke anvendes, hvis pakningen er
beskadiget



Medicinsk udstyr



CE-mærkning

Før du begynder

- Læs alle afsnit af brugsanvisningen nøje, før du bruger Xarelto første gang, og før du administrerer hver dosis.
- Se træningsvideoen, som du kan se via QR-koden, der er påtrykt patientkortet, som leveres med lægemidlet.
- Sørg for, at du forstår anvisningerne, før du starter. Hvis du ikke gør det, skal du ringe til lægen.
- Yderligere oplysninger om Xarelto kan ses i indlægssedlen

Pakningens indhold

Hver æske med Xarelto indeholder de følgende komponenter:



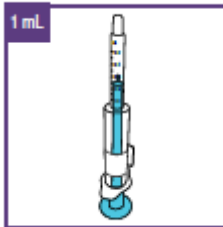
1 flaske med børnesikret skruelåg, der indeholder Xarelto granulat.



1 indpakket vandsprøjte (kun til engangsbrug)



1 indpakket flaskeadapter



2 indpakkede blå sprøjter med 1 ml



1 brugsanvisning (dette dokument)



1 indlægsseddel

Indeholder vigtige oplysninger om Xarelto.



1 patientkort

Vigtige oplysninger i nødstilfælde.

Skal være i patientens varetægt hele tiden, og vises til alle læger eller tandlæger før behandling.



Oplysninger om forholdsregler:

Enkeltkomponenter **må ikke** pakkes ud, indtil du får anvisninger i at gøre det.
Du **må ikke** anvende Xarelto, hvis nogle af delene er blevet åbnet, eller de er beskadigede.
Du **må ikke** anvende Xarelto efter den udløbsdato, der står på æsken.

Advarsler og forsigtighedsregler

- Du må **kun** anvende drikkevand uden brus til at forberede suspensionen for at undgå bobler. Det betyder at du enten kan bruge:
 - frisk vand fra hanen eller
 - mineralvand uden brus
- Det er meget vigtigt, at den præcise mængde vand tilsættes til granulatet i flasken for at sikre, at der opnås den korrekte koncentration af Xarelto.
 - Anvend vandsprøjten til at afmåle 50 ml vand, se nedenfor for yderligere information.
 - Afmål den mængde vand, der skal tilsættes til flasken, meget nøjagtigt.
- Efter forberedelsen kan suspensionen anvendes i 14 dage, hvis den opbevares ved stuetemperatur. Sørg for at skrive udløbsdatoen for suspensionen (dato for forberedelse plus 14 dage) på det dertil beregnede felt på flaskeetiketten.
- Suspensionen **må ikke** opbevares ved temperaturer over 30 °C. **Må ikke** nedfryses. Hvis suspensionen er blevet opbevaret i køleskab, skal du lade suspensionen opnå stuetemperatur, før du optrækker den relevante dosis.
- Suspensionen omrystes **i mindst 60 sekunder** ved den første forberedelse.
- Suspensionen i flasken omrystes **i mindst 10 sekunder** før hver administration.
- Det er meget vigtigt, at det ordinerede dosisvolumen af Xarelto administreres.
 - Sørg for, at du kender den ordinerede dosis og administrationshyppighed. Spørg din læge eller apotekspersonalet, hvis du ikke kender den ordinerede dosis eller hyppighed.
 - Juster den blå sprøjte forsigtigt i henhold til det ordinerede volumen.
 - Administrer den ordinerede dosis ved at anvende den blå sprøjte. Følg lægens anvisning om hvor ofte du skal administrere den ordinerede dosis dagligt.
 - Tjek for luftbobler i den blå sprøjte, før den orale suspension administreres.
- Hvis dit barn gentagne gange ikke tager hele den ordinerede dosis, eller hvis barnet spytter noget af det ud eller kaster op, skal du ringe til lægen for at finde ud af, hvad du skal gøre.
- Mellem doseringerne skal den orale suspension opbevares utilgængeligt for børn.
- Opbevar brugsanvisningen, så du kan bruge den som reference senere, når du bruger Xarelto.

Sådan bruger du Xarelto

- Xarelto suspension er kun til oral anvendelse.
- Voluminet og administrationshyppigheden afhænger af barnets vægt, så dette kan ændre sig, hvis dit barn får Xarelto i længere tid.
 - Dit barns læge vil informere dig om det rette dosisvolumen.
 - **Du må ikke selv ændre dosen.**
 - Brug **altid** det volumen, som dit barns læge har ordineret, og sørg for, at du har den korrekte dosering skrevet i det dertil beregnede felt på ydersiden af æsken.
Hvis de ikke er skrevet i feltet, skal du bede dit barns læge eller apotekspersonalet om de relevante oplysninger.
- Følg den detaljerede brugsanvisning i de følgende kapitler.
- Sørg for, at du overholder anvisningerne angående administration (se indlægssedlen).

1. Forberedelse af den orale suspension

Trin 1.1: Forberedelse – Klargøring

Forberedelsen af suspensionen skal finde sted én gang med hver ny pakning.
Før suspensionen forberedes:



a. Vask dine hænder grundigt med sæbe og tør dem derefter.



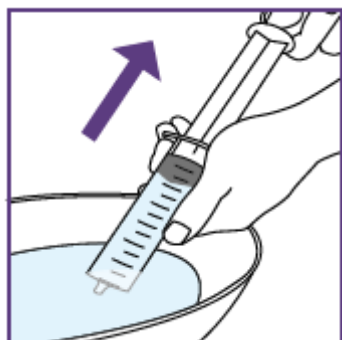
b. Kontroller udløbsdatoen på æskens etiket.
Brug **ikke** lægemidlet, hvis det er udløbet.

c. Sørg for, at du har de følgende ekstra dele:

- Beholder med mindst 150 ml vand:
 - Enten frisk vand fra hanen eller mineralvand uden brus
 - Vandet skal have stuetemperatur
- Serviet for at opsuge overskydende vand

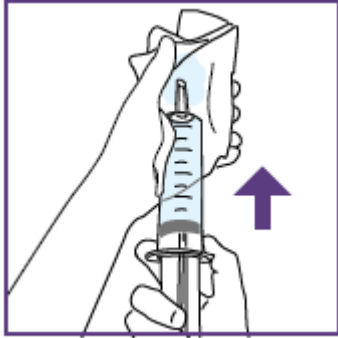
Trin 1.2: Tilsætning af det påkrævede volumen vand

Hver gang, du begynder på en ny pakning, må du kun bruge de nye materialer der er i den nye pakning.

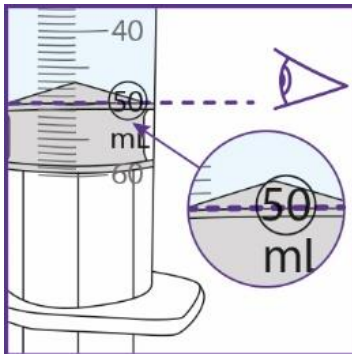


- a. Pak vandsprøjten ud.
- b. Dyp vandsprøjtes åbning i beholderen med vand.
- c. Optræk et volumen på over 50 ml.
Du gør dette ved at trække stempelstangen mod dig. Vær sikker på at åbningen af sprøjten med vand forbliver under vandoverfladen hele tiden. Herved undgås luftbobler i sprøjten.
- d. Tag sprøjten ud af vandet.

- e. Vend vandsprøjten, således at åbningen vender opad.
→ Evt. luftbobler vil stige op til overfladen, når du holder sprøjten opad.
Bank på sprøjten med fingrene, så alle luftboblerne stiger til overfladen.

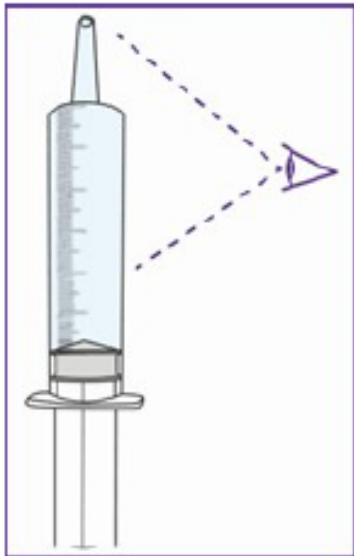


- f. Tryk på stempelstangen, indtil den øvre ring på stemplet er ud for 50 ml-mærket.
→ Når du trykker på stemplet, kan der komme vand ud af spidsen på vandsprøjten. Dette overskydende vand kan suges op med en serviet.

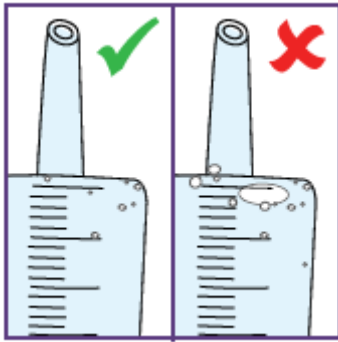


Oplysninger om forholdsregler:

Den øvre ring på det sorte stempel **skal være nøjagtigt på linje med 50 ml**-mærket for at den korrekte koncentration af suspensionen kan opnås.



- g. Forsæt med at holde vandsprøjten, således at åbningen vender opad og kontroller nøje vandet i sprøjten:
- for det korrekte volumen
 - for luftbobler
- Små bobler er ikke kritiske, men store luftbobler er kritiske. Se nedenfor for mere information om hvad du skal gøre.



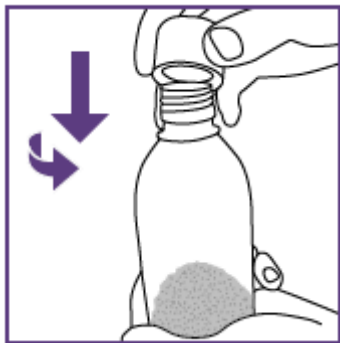
h. Hvis sprøjten ikke er fyldt korrekt, eller indeholder for meget luft, skal du:

- tømme vandsprøjten
- gentage trin b. til h.

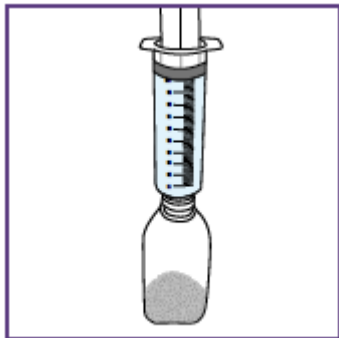
Trin 1.3: Tilsætning af vand til granulatet

a. Hvis granulatet i flasken ser klumpet ud:

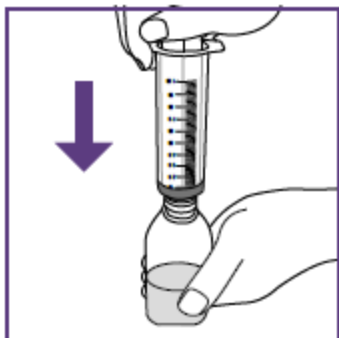
- Bank forsigtigt på flasken på hånden.
- **Vær forsigtig**, da flasken er af glas.



b. Skru det børnesikrede låg af flasken (tryk ned og drej mod uret).



c. Placer den fyldte vandsprøjte på den øvre kant af flaskeåbningen

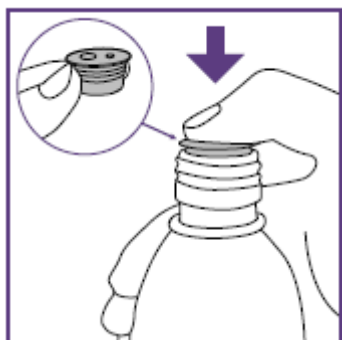


- d. Hold godt fast om flasken.
- e. Tryk stempelstangen langsomt ned.
Hele voluminet af vand skal overføres til flasken.
- f. Bortskaf vandsprøjten med husholdningsaffaldet.

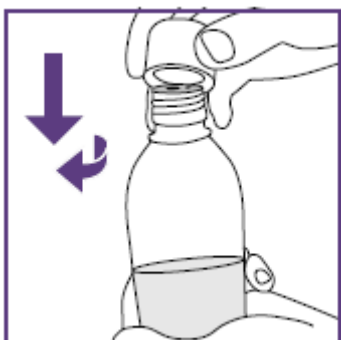
Trin 1.4: Montering af adapteren og blanding af den orale suspension

Adapteren anvendes til at fylde den blå sprøjte med suspension.

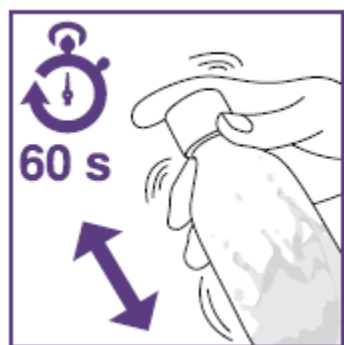
a. Tag flaskeadapteren ud af pakningen



b. Tryk adapteren helt ned i flaskehalsen

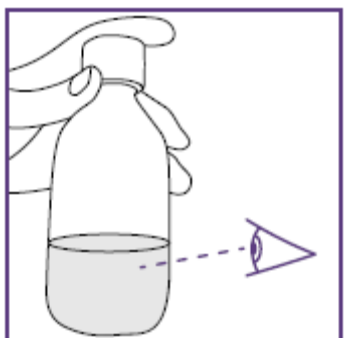


c. Brug skruelåget til at lukke flasken tæt.



d. Omryst flasken **forsigtigt i mindst 60 sekunder.**

→ Dette gøres for at opnå en suspension, der er blandet godt.



e. Kontroller, om suspensionen er blandet godt:

- ingen klumper
- ingen aflejring.



Oplysninger om forholdsregler:

For at garantere den korrekte dosis, må suspensionen **ikke** indeholde **nogen** klumper eller aflejringer.

- f. **Hvis der er klumper eller aflejringer** gentages trin d. til f.
→ Når der ikke er flere klumper eller aflejringer tilbage er suspensionen klar til brug.
Der må ikke tilsættes mere vand til flasken.
Opbevaringstiden for suspensionen er 14 dage ved stuetemperatur.



- g. Skriv udløbsdatoen for den nylavede suspension på flaskeetiketten.
Forberedelsesdato + 14 dage
Det viste piktogram er kun et eksempel.

2. Indstilling af den ordinerede dosis med hver ny blå sprøjte

For at forhindre overdosering eller underdosering er det nødvendigt med en præcis dosis suspension.

Før du tager den første dosis ud af flasken, skal den medfølgende blå sprøjte indstilles i henhold til dosen, som dit barns læge har ordineret. Disse oplysninger kan ses på det dertil beregnede område på æsken. Hvis der ikke er blevet udfyldt nogen oplysninger der, skal du tjekke med barnets læge eller apotekspersonalet.

Efter dosis er indstillet, kan den samme blå sprøjte anvendes til alle administrationer fra flasken med suspension forberedt i trin 1.

Når dosis er blevet indstillet og låst på den blå sprøjte, kan den ikke ændres.

Den blå sprøjte har en skala (ml).

Skalaen for den blå sprøjte med 1 ml begynder med 0,2 ml.

Inddelingerne er i trin på 0,1 ml.

Bemærk:

Du må ikke fjerne den aftrækkelige etiket, før du bliver bedt om det, når du følger brugsanvisningen.

Den blå sprøjte har en **rød** knap til at justere volumen. Denne knap er dækket af en aftagelig etiket til at starte med.

Ved at trykke på den røde knap kan volumen i sprøjten indstilles, hvilket kun kan gøres én gang.

Du **må ikke** trykke på den **røde** knap, før du bliver bedt om det i brugsanvisningen.

Når der er trykket på den **røde** knap, kan volumen ikke længere justeres.

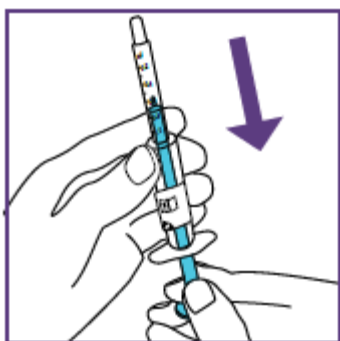


- a. Gennemgå dosen, der er skrevet i det dertil beregnede felt på ydersiden af æsken.

- b. Hvis informationen ikke er tilgængelig:

Spørg apotekspersonalet eller lægen om det.

c. Hold den blå sprøjte med åbningen opad



d. Træk **langsomt** stempelstangen tilbage, indtil den øvre kant er ud for mærket med det volumen, der skal administreres.
→ Når du flytter stempelstangen, kan du høre et "klik" for hvert justerbare trin for volumen.



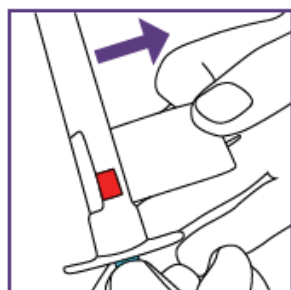
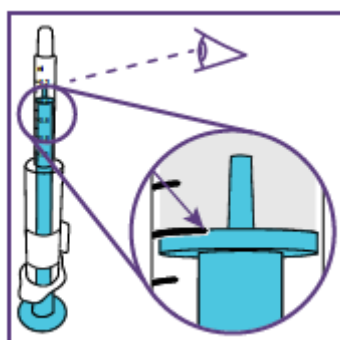
Oplysninger om forholdsregler:

Stemplets øvre kant **skal være nøjagtigt på linje med det** korrekte mærke for det volumen, der skal administreres.

Det viste piktogram er kun et eksempel. Dit volumen kan være et andet.

Vær forsigtig, du må ikke trække stemplet forbi det volumen, der skal administreres.

Vær forsigtig, du må ikke trykke på etiketten, når du trækker i stemplet.



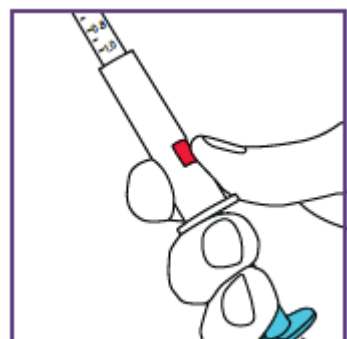
e. Fjern etiketten på den blå sprøjte **fuldstændigt**.

→ Du kan nu se den **røde** knap til indstilling af volumen.

f. Kontrollér stemplets position igen. Sørg for, at stemplets øvre kant er nøjagtigt på linje med det korrekte mærke for det volumen, der skal administreres.

g. **Hvis positionen af det blå stempel ikke matcher det påkrævede volumen:**

Juster det i henhold dertil



h. Hvis det blå stempels position stemmer overens med det påkrævede volumen, skal du trykke ned på den **røde** knap for at låse indstillingen.

→ Den påkrævede dosis er nu indstillet.

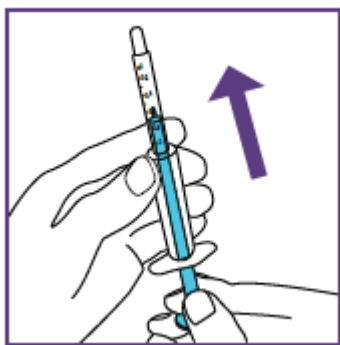
→ Når du trykker på den røde knap, vil der kunne høres en anden klikkende lyd.

Den klikkende lyd vil ikke kunne høres bagefter.



Oplysninger om forholdsregler:

Hvis du bemærker, at der er blevet valgt den forkerte dosis (der er trykket på den røde knap da stemplet var i den forkerte position), skal du anvende den passende ekstra blå sprøjte. Gentag trin a. til h. med en ny blå sprøjte.



i. Tryk stemplet så langt opad i den blå sprøjte som det kan komme.
Den blå sprøjte kan nu anvendes.

3. Administration af den orale suspension

Følg de nedenfor beskrevne trin for hver påkrævede administration.

Trin 3.1: Blanding af den orale suspension

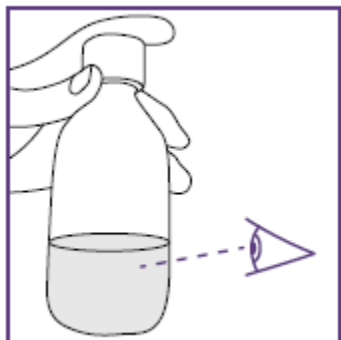


Oplysninger om forholdsregler:

Lad suspensionen nå stuetemperatur, hvis den er blevet opbevaret i køleskabet.



a. Omryst **forsigtigt** flasken i **mindst 10 sekunder**, før hver dosis.
→ Hensigten med dette er at opnå en godt blandet suspension.



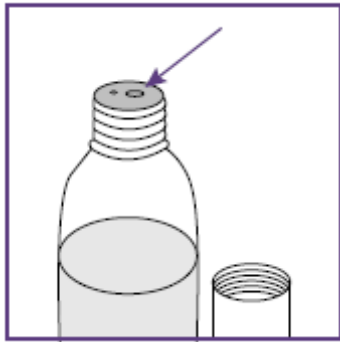
b. Kontroller, om suspensionen er blandet grundigt, dvs.:

- ingen klumper
- ingen aflejringer

c. **Hvis der er klumper eller aflejringer:**

Gentag trin a. og b.

d. Hvis der omrystes, kan det føre til skumdannelse.
Lad flasken stå indtil skummet er opløst.



e. Skru låget på flasken af, men bevar adapteren i flaskehalsen.

Bemærk:

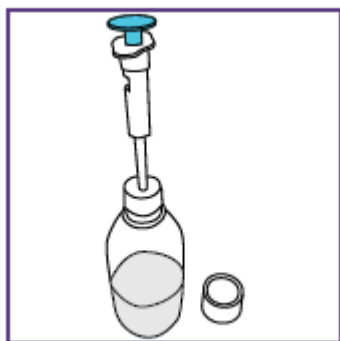
Den større synlige åbning på adapteren anvendes til at tilslutte den blå sprøjte.

Flaskeadapterens overflade skal være fri for væske.

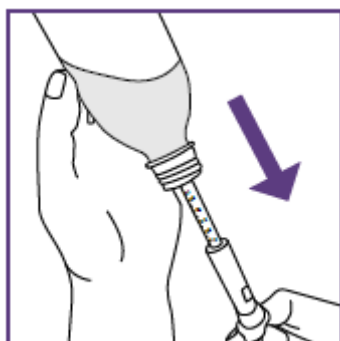
f. **Hvis der er væske på adapteren:**

Fjern væsken med en ren serviet

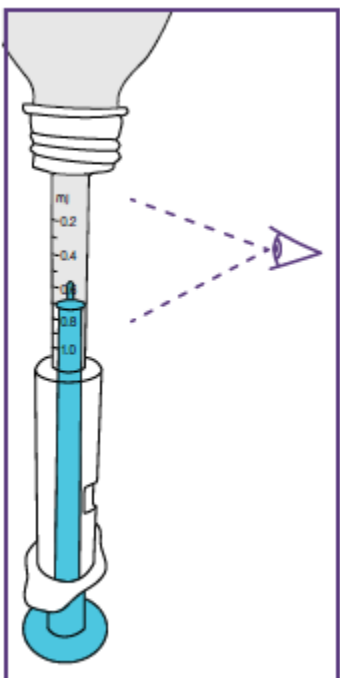
Trin 3.2: Udtagning af den påkrævede dosis



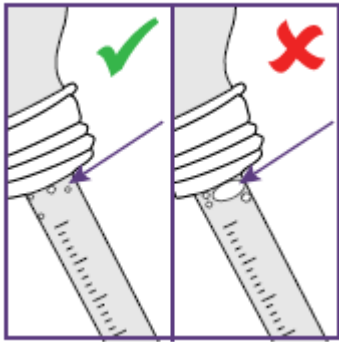
a. Hold flasken i oprejst stilling. Indsæt spidsen af den blå sprøjte **helt** ind i den store adapteråbning



b. Vend flasken på hovedet.
c. Træk den blå stempelstang **langsomt** tilbage, indtil den stopper (dvs. du har nået til den indstillede dosis).



d. Kontroller, om der er luft i den blå sprøjte. Mindre luftbobler er ikke kritiske.

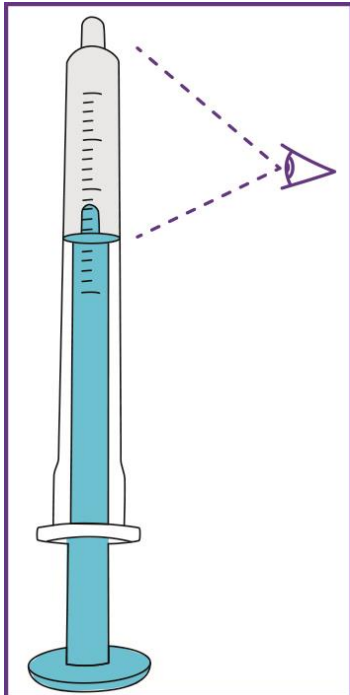


e. Hvis der er større luftbobler:

- Overfør suspensionen til flasken igen ved at trykke stempelstangen så langt som muligt ind i den blå sprøjte.
- Gentag trin b. til e.

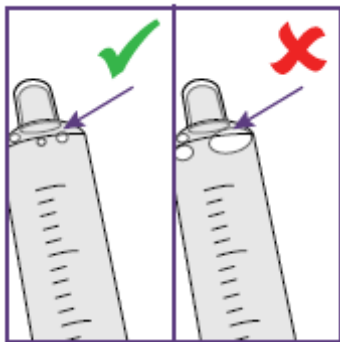
f. Vend igen flasken rundt, så den er opret.

g. Fjern den blå sprøjte **forsigtigt** fra adapteren



h. Hold den blå sprøjte opret og kontroller:

- at spidsen på den blå sprøjte er fyldt
- om den rette dosis er blevet fyldt op i den blå sprøjte
- at der ikke er nogen store luftbobler.



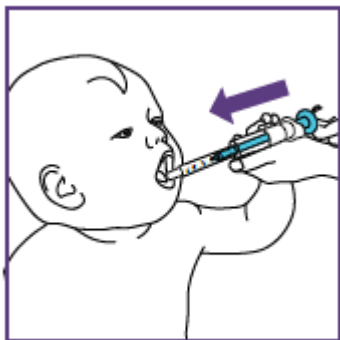
i. Hvis der er større luftbobler eller luft i spidsen:

- Indsæt spidsen af den blå sprøjte igen helt ind i den store adapteråbning
- Overfør suspensionen til flasken igen ved at trykke stempelstangen så langt ind som den kan komme i den blå sprøjte.
- Gentag trin b. til h. indtil der ikke er nogen synlige store luftbobler.

j. Luk flasken med skruelåget.

Administrer straks suspensionen, efter den blå sprøjte fyldes (trin 3.3)

Trin 3.3: Administration af den ordinerede dosis



- Placer den blå sprøjte i patientens mund.
- Peg spidsen mod kinden, så der kan synkes naturligt.
- Tryk stempelstangen **langsomt** ned, indtil stemplet stopper (den blå sprøjte er helt tom).
- Sørg for, at patienten synker hele dosen.



Oplysninger om forholdsregler:

Patienten skal sluge hele lægemiddeldosen.

Hvis dosen gentagende gange ikke synkes helt, eller hvis patienten kaster op, skal du kontakte lægen for yderligere anvisninger.



- Patienten skal opfordres til at drikke en typisk serveringsstørrelse væske.
 - Det kan f.eks. være 20 ml for et barn på 6 måneder.
 - Det kan også være amning.

4. Rengøring og opbevaring

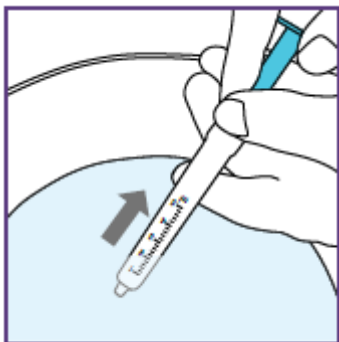
Den blå sprøjte skal rengøres efter hver applikation.

Følg trinene nedenfor for at rengøre udstyret. I alt er det nødvendigt med **tre** rengøringscykluser for at sikre en korrekt rengøring.

Før du starter, skal du bruge følgende til trin 4.1:

- Tag to beholdere frem (som f.eks. en kop eller en skål)
 - en beholder fyldt med drikkevand
 - en tom beholder

Trin 4.1: Rengøring



- a. Dyp spidsen af den blå sprøjte i beholderen med vand.
- b. Træk vand op, indtil stempelstangen stopper.



- c. Tøm den blå sprøjte i den forberedte tomme beholder

- d. Gentag trin a. til c. **to gange mere.**
- e. Efter rengøringen trykkes stempelstangen tilbage, indtil den stopper.
- f. Tør overfladen af sprøjten af med en ren serviet

	Oplysninger om forholdsregler:
▪ Rengør ikke den blå sprøjte i opvaskemaskinen. ▪ Den blå sprøjte må aldrig koges.	

Trin 4.2: Opbevaring

Opbevar den blå sprøjte på et rent og tørt sted indtil næste anvendelse, du kan f.eks opbevare den i æsken som Xarelto blev leveret i.

Opbevares væk fra sollys.

	Oplysninger om forholdsregler:
Den blå sprøjte kan anvendes i op til 14 dage.	

Opbevar suspensionen ved temperaturer under 30 °C.

	Oplysninger om forholdsregler:
---	---------------------------------------

Suspensionen **må ikke** nedfryses.

Den forberedte suspension er stabil i op til 14 dage ved stuetemperatur (forberedelsesdato plus 14 dage).

Opbevar Xarelto utilgængeligt for børn.

Opbevares opretstående efter færdigblanding.

5. Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf, sprøjter og adapter skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

6. Beskadigelse/fejlfunktion

Alle alvorlige hændelser, der opstår i forbindelse med præparatet, skal indberettes til fremstilleren og den relevante myndighed i dit land.

Brugsanvisning

Brugsanvisning

Xarelto 1 mg/ml

Flaske med 5,25 g granulat til forberedelse af oral suspension

Aktivt lægemiddelstof: Rivaroxaban

Forberedelse og administration af den orale suspension (blanding af granulat-vand)

Ordliste og symboler

- Granulat: pulver (leveres i flasken), som indeholder det aktive lægemiddelstof.
- Vandsprøjte: 100 ml sprøjte, der anvendes til at måle og tilsætte 100 ml vand til flasken, som indeholder Xarelto granulat.
- Suspension: blanding af granulat-vand (til oral applikation)
- Blå sprøjte: sprøjte med blåt stempel til at optrække og administrere Xarelto i munden.

	Forsigtig: Se brugsanvisningen for relevante oplysninger relateret til advarsler og forsigtighedsregler.
	Se brugsanvisningen.
	Opbevares væk fra sollys
	Beskyttes mod fugt
	Fremstiller
	Fremstillingsdato
	Udløbsdato
	Referencenummer

	Batchnummer
	Kun til oral anvendelse
	Blå sprøjte – Enkelt patient, flergangsbrug
	Vandsprøjte – kun til engangsbrug og må ikke genbruges
	Må ikke anvendes, hvis pakningen er beskadiget
	Medicinsk udstyr
	CE-mærkning

Før du begynder

- Læs alle afsnit af brugsanvisningen nøje, før du bruger Xarelto første gang, og før du administrerer hver dosis.
- Se træningsvideoen, som du kan se via QR-koden, der er påtrykt patientkortet, som leveres med lægemidlet.
- Sørg for, at du forstår anvisningerne, før du starter. Hvis du ikke gør det, skal du ringe til lægen.
- Yderligere oplysninger om Xarelto kan ses i indlægssedlen

Pakningens indhold

Hver æske med Xarelto indeholder de følgende komponenter:



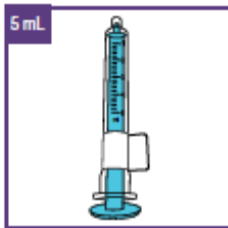
1 flaske med børnesikret skruelåg, der indeholder Xarelto granulat.



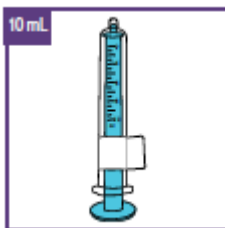
1 indpakket vandsprøjte (kun til engangsbrug)



1 indpakket flaskeadapter



2 indpakkede blå sprøjter med 5 ml



2 indpakkede blå sprøjter med 10 ml



1 brugsanvisning (dette dokument)



1 indlægsseddel

Indeholder vigtige oplysninger om Xarelto.



1 patientkort

Vigtige oplysninger i nødstilfælde.

Skal være i patientens varetægt hele tiden, og vises til alle læger eller tandlæger før behandling



Oplysninger om forholdsregler:

Enkeltkomponenter **må ikke** pakkes ud, indtil du får anvisninger i at gøre det.
Du **må ikke** anvende Xarelto, hvis nogle af delene er blevet åbnet, eller de er beskadigede.
Du **må ikke** anvende Xarelto efter den udløbsdato, der står på æsken.

Advarsler og forsigtighedsregler

- Du må **kun** anvende drikkevand uden brus til at forberede suspensionen for at undgå bobler. Det betyder, at du enten kan bruge
 - frisk vand fra hanen eller
 - mineralvand uden brus
- Det er meget vigtigt, at den præcise mængde vand tilsættes til granulatet i flasken for at sikre, at der opnås den korrekte koncentration af Xarelto.
 - Anvend vandsprøjten til at afmåle 100 ml vand, se nedenfor for mere information.
 - Afmål den mængde vand, der skal tilsættes til flasken, meget nøjagtigt.
- Efter forberedelsen kan suspensionen anvendes i 14 dage, hvis den er opbevaret ved stuetemperatur.
Sørg for at skrive udløbsdatoen for suspensionen (dato for forberedelse plus 14 dage) på det dertil beregnede felt på flaskeetiketten.
- Suspensionen **må ikke** opbevares ved temperaturer over 30 °C. **Må ikke** nedfryses.
Hvis suspensionen er blevet opbevaret i køleskab, skal du lade suspensionen opnå stuetemperatur, før du optrækker den relevante dosis.
- Suspensionen omrystes **i mindst 60 sekunder** ved den første forberedelse.
- Suspensionen i flasken omrystes **i mindst 10 sekunder** før hver administration.
- Det er meget vigtigt, at det ordinerede dosisvolumen af Xarelto administreres.
 - Sørg for, at du kender den ordinerede dosis og administrationshyppighed.
 - Juster den blå sprøjte forsigtigt i henhold til det ordinerede volumen.
 - Administrer den ordinerede dosis ved at anvende den blå sprøjte. Følg lægens anvisning om hvor ofte du skal administrere den ordinerede dosis.
 - Tjek for luftbobler i den blå sprøjte, før den orale suspension administreres.
- Hvis dit barn gentagne gange ikke tager hele den ordinerede dosis, eller hvis barnet spytter noget af det ud eller kaster op, skal du ringe til lægen for at finde ud af, hvad du skal gøre.
- Mellem doseringerne skal den orale suspension opbevares utilgængeligt for børn.
- Opbevar brugsanvisningen, så du kan bruge den som reference senere, når du bruger Xarelto.

Sådan bruger du Xarelto

- Xarelto suspension er kun til oral anvendelse.
- Voluminet og administrationshyppigheden afhænger af barnets vægt, så dette kan ændre sig, hvis dit barn får Xarelto i længere tid.
 - Dit barns læge vil informere dig om det rette dosisvolumen og administrationshyppigheden.
 - **Du må ikke selv ændre dosen.**
 - Brug **altid** det volumen, som dit barns læge har ordineret, og sørg for, at du har den korrekte dosering og administrationshyppighed skrevet i det dertil beregnede felt på ydersiden af æsken.

Hvis de ikke er skrevet i feltet, skal du bede dit barns læge eller apotekspersonalet om de relevante oplysninger.

- Følg den detaljerede brugsanvisning i de følgende kapitler.
Sørg for, at du overholder anvisningerne angående administration (se indlægssedlen).

1. Forberedelse af den orale suspension

Trin 1.1: Forberedelse – Klargøring

Forberedelsen af suspensionen skal finde sted én gang med hver ny pakning.

Før suspensionen forberedes:



a. Vask dine hænder grundigt med sæbe og tør dem derefter.



b. Kontroller udløbsdatoen på æskens etiket.
Brug **ikke** lægemidlet, hvis det er udløbet.

c. Sørg for, at du har de følgende ekstra dele:

- Beholder med mindst 150 ml vand:
 - Enten frisk vand fra hanen eller mineralvand uden brus
 - Vandet skal have stuetemperatur
- Serviet for at opsuge overskydende vand

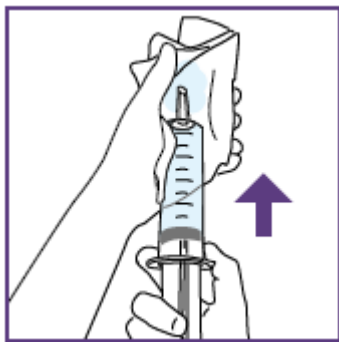
Trin 1.2: Tilsætning af det påkrævede volumen vand

Hver gang, du begynder på en ny pakning, må du kun bruge de nye materialer, der er i den nye pakning.

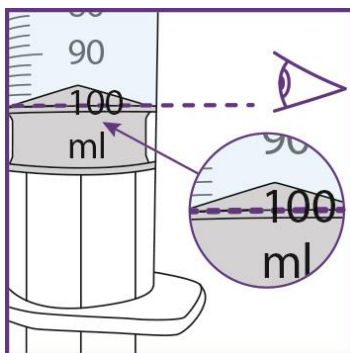


- a. Pak vandsprøjten ud.
- b. Dyp vandsprøjens åbning i beholderen med vand.
- c. Optræk et volumen på over 100 ml.
Du gør dette ved at trække stempelstangen mod dig. Vær sikker på at åbningen af sprøjten med vand forbliver under vandoverfladen hele tiden. Herved undgås luftbobler i sprøjten.
- d. Tag sprøjten ud af vandet.

- e. Vend vandsprøjten, således at åbningen vender opad.
→ Evt. luftbobler vil stige op til overfladen, når du holder sprøjten opad.
Bank på sprøjten med fingrene, så alle luftboblerne stiger til overfladen.

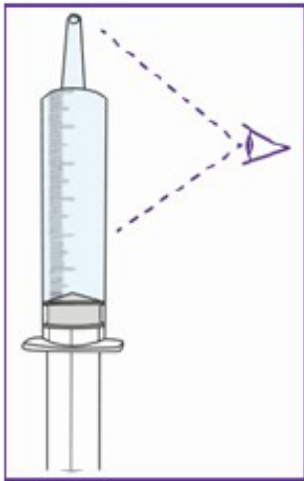


- f. Tryk på stempelstangen, indtil den øvre ring på stemplet er ud for 100 ml-mærket.
→ Når du trykker på stemplet, kan der komme vand ud af spidsen på vandsprøjten. Dette overskydende vand kan suges op med en serviet.



Oplysninger om forholdsregler:

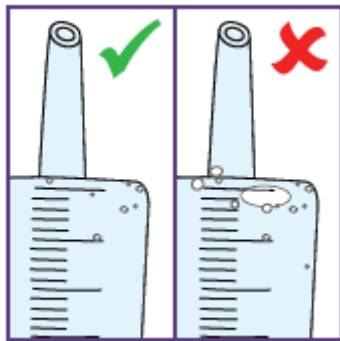
Den øvre ring på det sorte stempel **skal være nøjagtigt på linje med 100 ml-mærket** for at den korrekte koncentration af suspensionen kan opnås.



g. Forsæt med at holde vandsprøjten, således at åbningen vender opad og kontroller nøje vandet i sprøjten:

- for det korrekte volumen,
- for luftbobler.

Små bobler er ikke kritiske, men store bobler er kritiske. Se nedenfor for mere information om hvad du skal gøre.



h. Hvis sprøjten ikke er fyldt korrekt, eller indeholder for meget luft, skal du:

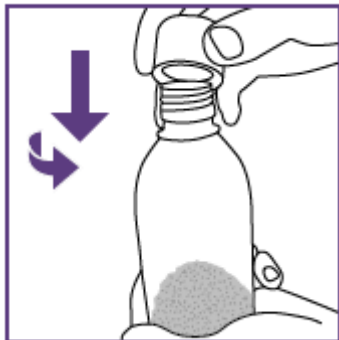
- Tømme vandsprøjten
- Gentage trin b. til h.

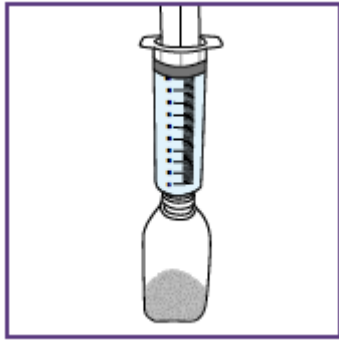
Trin 1.3: Tilsætning af vand til granulatet

a. Hvis granulatet i flasken ser klumpet ud:

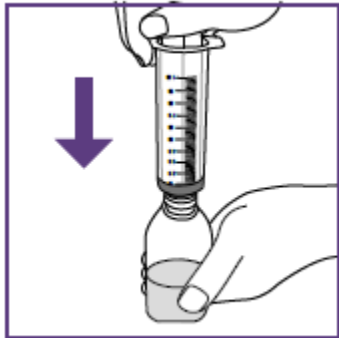
- Bank forsigtigt på flasken på hånden.
- **Vær forsigtig**, da flasken er af glas.

b. Skru det børnesikrede låg af flasken (tryk ned og drej mod uret).





c. Placer den fyldte vandsprøjte på den øvre kant af flaskeåbningen

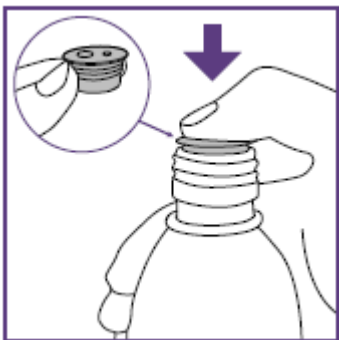


- d. Hold godt fast om flasken.
- e. Tryk stempelstangen langsomt ned.
Hele voluminet af vand skal overføres til flasken.
- f. Bortskaf vandsprøjten med husholdningsaffaldet.

Trin 1.4: Montering af adapteren og blanding af den orale suspension

Adapteren anvendes til at fylde den blå sprøjte med suspension.

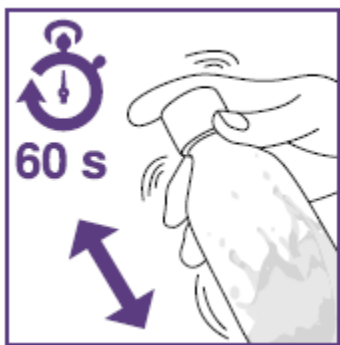
a. Tag flaskeadapteren ud af pakningen



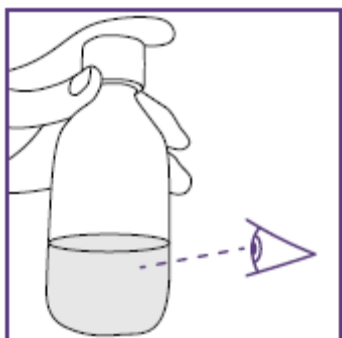
b. Tryk adapteren helt ned i flaskehalsen



c. Brug skruelåget til at lukke flasken tæt.



- d. Omryst flasken **forsigtigt i mindst 60 sekunder.**
 → Dette gøres for at opnå en suspension, der er blandet godt.



- e. Kontroller, om suspensionen er blandet godt:

- ingen klumper
- ingen aflejring.



Oplysninger om forholdsregler:

For at garantere den korrekte dosis, må suspensionen **ikke** indeholde **nogen** klumper eller aflejringer.

- f. **Hvis der er klumper eller aflejringer**, gentages trin d. til f.
 → Når der ikke er flere klumper eller aflejringer tilbage er suspensionen er klar til brug.

Der må ikke tilsættes mere vand til flasken.

Opbevaringstiden for suspensionen er 14 dage ved stuetemperatur.



- g. Skriv udløbsdatoen for den nylavede suspension på flaskeetiketten.

Forberedelsesdato + 14 dage

Det viste piktogram er kun et eksempel.

2. Indstilling af den ordinerede dosis med hver ny blå sprøjte

For at forhindre overdosering eller underdosering, er det nødvendigt med en præcis dosis suspension.

Før du tager den første dosis ud af flasken, skal den medfølgende blå sprøjte indstilles i henhold til dosen, som dit barns læge har ordineret. Disse oplysninger kan ses på det dertil beregnede område på æsken. Hvis der ikke er blevet udfyldt nogen oplysninger der, skal du tjekke med barnets læge eller apotekspersonalet.

Efter dosis er indstillet, kan den samme blå sprøjte anvendes til alle administrationer fra flasken med suspension forberedt i trin 1.

Når dosis er blevet indstillet og låst på den blå sprøjte, kan den ikke ændres.

Trin 2.1: Vælg en passende blå sprøjte

Doseringsudstyr med forskellige kapaciteter er inkluderet i denne pakning:

5 ml blå sprøjter til doser fra **1 ml til 5 ml**

10 ml blå sprøjter til doser fra **5 ml til 10 ml**

- Vælg den passende blå sprøjte baseret på den dosis, som dit barns læge har ordineret.
Den anden blå sprøjte er ikke nødvendig.
- Pak den blå sprøjte ud.

Bemærk:

Du må ikke fjerne den aftrækkelige etiket, før du bliver bedt om det, når du følger brugsanvisningen.

Den blå sprøjte har en **rød** knap til at justere volumen. Denne knap er dækket af en aftagelig etiket til at starte med.

Ved at trykke på den røde knap kan volumen i sprøjten indstilles, hvilket kun kan gøres én gang.

Du **må ikke** trykke på den **røde** knap, før du bliver bedt om det i brugsanvisningen.

Når der er trykket på den **røde** knap, kan volumen ikke længere justeres.

Trin 2.2: Indstilling af den påkrævede dosis på en ny blå sprøjte

Den blå sprøjte har en skala (ml).

Skalaen for den blå sprøjte med 5 ml begynder med 1 ml. Inddelingerne er i trin på 0,2 ml.

Skalaen for den blå sprøjte med 10 ml begynder med 2 ml. Inddelingerne er i trin på 0,5 ml.



- Gennemgå dosen, der er skrevet i det dertil hørende felt på ydersiden af æsken.

Bemærk:

Brug den blå sprøjte med 10 ml til ordinerede doser over 10 ml, på følgende måde:

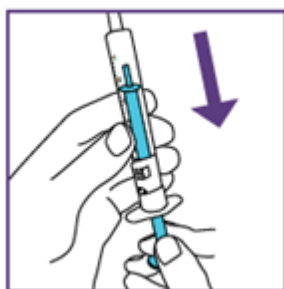
Dosis på 15 ml: 2 x 7,5 ml blå sprøjte

Dosis på 20 ml: 2 x 10 ml blå sprøjte

- Hvis informationen ikke er tilgængelig:**

Spørg apotekspersonalet eller lægen om det.

- Hold den blå sprøjte med åbningen opad

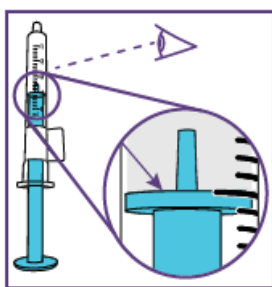


- Træk **langsomt** stempelstangen tilbage, indtil den øvre kant er ud for mærket med det volumen, der skal administreres.
→ Når du flytter stempelstangen, kan du høre et "klik" for hvert justerbare trin for volumen.



Oplysninger om forholdsregler:

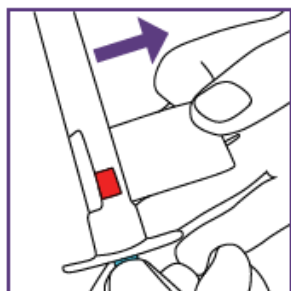
Stemplets øvre kant **skal være nøjagtigt på linje med det** korrekte mærke for det volumen, der skal administreres.



Det viste piktogram er kun et eksempel. Dit volumen kan være et andet.

Vær forsigtig, du må ikke trække stemplet forbi det volumen, der skal administreres.

Vær forsigtig, du må ikke trykke på etiketten, når du trækker i stemplet.



e. Fjern etiketten på den blå sprøjte **fuldstændigt**.

→ Du kan nu se den **røde** knap til indstilling af volumen.

f. Kontroller stemplets position igen. Sørg for, at stemplets øvre kant er nøjagtigt på linje med det korrekte mærke for det volumen, der skal administreres.

g. **Hvis positionen af det blå stempel ikke matcher det påkrævede volumen:**

Justér det i henhold dertil

h. Hvis det blå stemplets position stemmer overens med påkrævede volumen, skal du trykke ned på den **røde** knap for at låse indstillingen.

→ Den påkrævede dosis er nu indstillet.

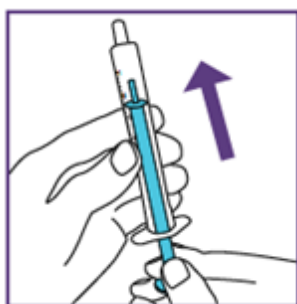
→ Når du trykker på den røde knap, vil der kunne høres en anden klikkende lyd.

Den klikkende lyd vil ikke kunne høres bagefter.



Oplysninger om forholdsregler:

Hvis du bemærker, at der er blevet valgt den forkerte dosis (der er trykket på den røde knap da stemplet var i den forkerte position), skal du anvende den passende ekstra blå sprøjte. Gentag trin a. til h. med en ny blå sprøjte.



i. Tryk stemplet så langt opad i den blå sprøjte som det kan komme.

Den blå sprøjte kan nu anvendes.

3. Administration af den orale suspension

Følg de nedenfor beskrevne trin for hver påkrævede administration.

Trin 3.1: Blanding af den orale suspension

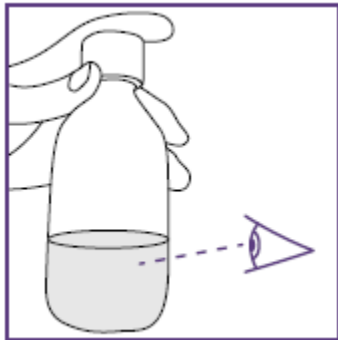


Oplysninger om forholdsregler:

Lad suspensionen få stuetemperatur, hvis den er blevet opbevaret i køleskabet.



- a. Omryst **forsigtigt** flasken i **mindst 10 sekunder**, før hver dosis.
 → Hensigten med dette er at opnå en godt blandet suspension.



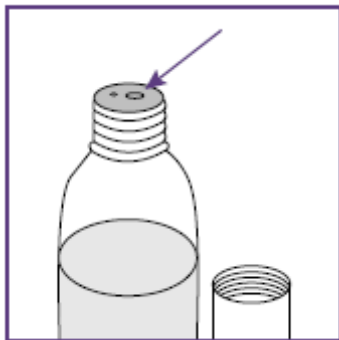
- b. Kontroller, om suspensionen er blandet grundigt, dvs.:

- ingen klumper
- ingen aflejringer.

- c. **Hvis der er klumper eller aflejringer:**

Gentag trin a. og b.

- d. Hvis der omrystes, kan det føre til skumdannelse.
 Lad flasken stå indtil skummet er opløst.



- e. Skru låget på flasken af, men bevar adapteren i flaskehalsen.

Bemærk:

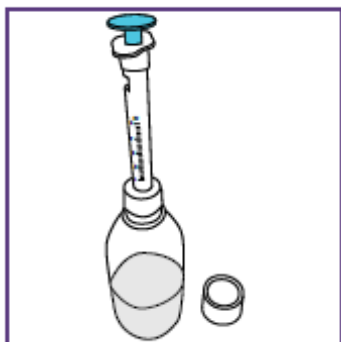
Den større synlige åbning på adapteren anvendes til at tilslutte den blå sprøjte.

Flaskeadapterens overflade skal være fri for væske.

- f. **Hvis der er væske på adapteren:**

Fjern væsken med en ren serviet.

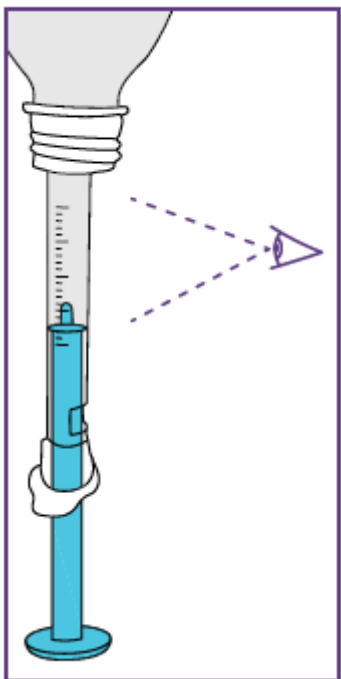
Trin 3.2: Udtagning af den påkrævede dosis



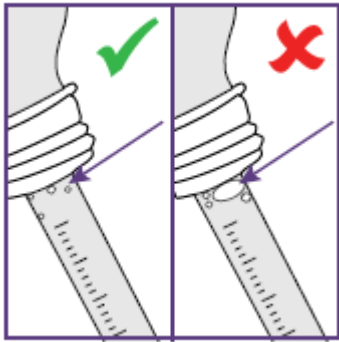
a. Hold flasken i oprejst stilling. Indsæt spidsen af den blå sprøjte **helt** ind i den store adapteråbning



b. Vend flasken på hovedet.
c. Træk den blå stempelstang **langsomt** tilbage, indtil den stopper (dvs. du har nået til den indstillede dosis).



d. Kontroller, om der er luft i den blå sprøjte. Mindre luftbobler er ikke kritiske.

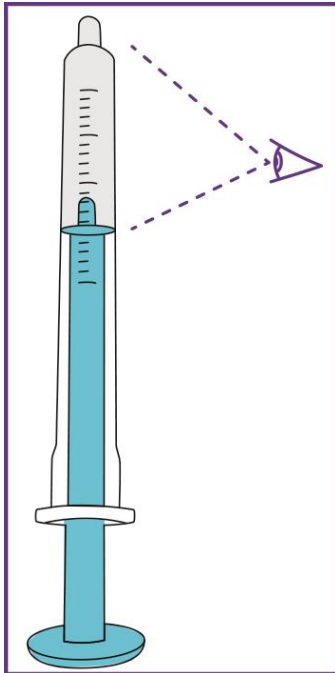


e. Hvis der er større luftbobler:

- Overfør suspensionen til flasken igen ved at trykke stempelstangen så langt som muligt ind i den blå sprøjte.
- Gentag trin b. til e.

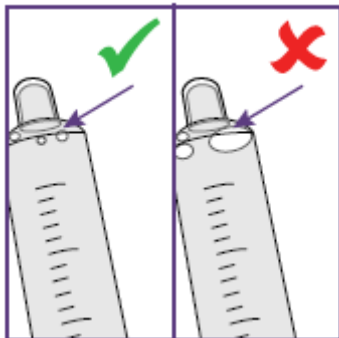
f. Vend igen flasken rundt, så den er opret.

g. Fjern den blå sprøjte **forsigtigt** fra adapteren



h. Hold den blå sprøjte opret og kontroller:

- at spidsen på den blå sprøjte er fyldt
- om den rette dosis er blevet fyldt op i den blå sprøjte
- at der ikke er nogen store luftbobler.



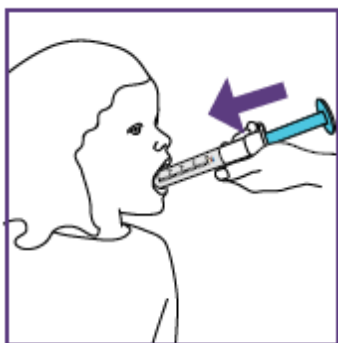
i. Hvis der er større luftbobler eller luft i spidsen:

- Indsæt spidsen af den blå sprøjte igen helt ind i den store adapteråbning
- Overfør suspensionen til flasken igen ved at trykke stempelstangen så langt ind som den kan komme i den blå sprøjte.
- Gentag trin b. til h. indtil der ikke er flere synlige luftbobler.

j. Luk flasken med skruelåget.

Administrer straks suspensionen, efter den blå sprøjte fyldes (trin 3.3)

Trin 3.3: Administration af den ordinerede dosis



- Placer den blå sprøjte i patientens mund.
- Peg spidsen mod kinden, så der kan synkes naturligt.
- Tryk stempelstangen **langsomt** ned, indtil stemplet stopper (den blå sprøjte er helt tom).
- Sørg for, at patienten synker hele dosen.



Oplysninger om forholdsregler:

Patienten skal sluge hele lægemiddeldosen.

Hvis dosen gentagende gange ikke synkes helt, eller hvis patienten kaster op, skal du kontakte lægen for yderligere anvisninger.



- Patienten skal opfordres til at drikke en typisk serveringsstørrelse væske.

- Det kan f.eks. være 20 ml for et barn på 6 måneder.
- Det kan også være amning.
- For en ung kan det være et volumen på op til 240 ml.

4. Rengøring og opbevaring

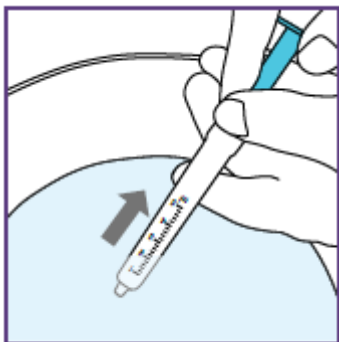
Den blå sprøjte skal rengøres efter hver applikation.

Følg trinene nedenfor for at rengøre udstyret. I alt er det nødvendigt med **tre** rengøringscykluser for at sikre en korrekt rengøring.

Før du starter, skal du bruge følgende til trin **4.1**:

- Tag to beholdere frem (som f.eks. en kop eller en skål)
 - en beholder fyldt med drikkevand
 - en tom beholder

Trin 4.1: Rengøring



- a. Dyp spidsen af den blå sprøjte i beholderen med vand.
- b. Træk vandet op, indtil stempelstangen stopper.



- c. Tøm den blå sprøjte i den forberedte tomme beholder

- d. Gentag trin a. til c. **to gange mere.**
- e. Efter rengøringen trykkes stempelstangen tilbage, indtil den stopper.
- f. Tør overfladen af sprøjten af med en ren serviet



Oplysninger om forholdsregler:

- Rengør ikke den blå sprøjte i opvaskemaskinen.
- Den blå sprøjte må aldrig koges.

Trin 4.2: Opbevaring

Opbevar den blå sprøjte på et rent og tørt sted, indtil næste anvendelse, du kan f.eks opbevare den i æsken som Xarelto blev leveret i.

Opbevares væk fra sollys.

	Oplysninger om forholdsregler:
Den blå sprøjte kan anvendes i op til 14 dage.	

Opbevar suspensionen ved temperaturer under 30 °C.

	Oplysninger om forholdsregler:
Suspensionen må ikke nedfryses. Den forberedte suspension er stabil i op til 14 dage ved stuetemperatur (forberedelsesdato plus 14 dage). Opbevar Xarelto utilgængeligt for børn. Opbevares opretstående efter færdigblanding.	

5. Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf, sprøjter og adapter skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

6. Beskadigelse/fejlfunktion

Alle alvorlige hændelser, der opstår i forbindelse med præparatet, skal indberettes til fremstilleren og den relevante myndighed i dit land.