VEDLEGG I

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 2,5 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg rivaroksaban.

Hjelpestoff med kjent effekt
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 33,92 mg laktose (som monohydrat), se pkt. 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Lysegule, runde, bikonvekse tabletter (diameter 6 mm, krumningsradius 9 mm) merket med BAYER-korset på den ene siden og "2,5" og en trekant på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Xarelto, administrert sammen med acetylsalisylsyre (ASA) alene, eller sammen med ASA og klopidogrel eller tiklopidin, er indisert til forebygging av aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter etter hendelser med akutt koronarsyndrom med forhøyede verdier av biomarkører for hjertet (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.1).

Xarelto, administrert sammen med acetylsalisylsyre (ASA), er indisert til forebygging av aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter med koronar arteriesykdom eller symptomatisk perifer arteriesykdom ved høy risiko for iskemiske hendelser.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering
Anbefalt dose er 2,5 mg to ganger daglig.

- *Akutt koronarsyndrom*

Pasienter som tar Xarelto 2,5 mg to ganger daglig bør også ta en daglig dose med 75-100 mg ASA, eller en daglig dose med 75-100 mg ASA i tillegg til enten en daglig dose på 75 mg klopidogrel eller en standard daglig dose med tiklopidin.

Behandling bør evalueres regelmessig hos hver enkelt pasient, der risiko for iskemiske hendelser veies opp i mot blødningsrisiko. Forlengelse av behandling utover 12 måneder skal tilpasses hver enkelt pasient da erfaring inntil 24 måneder er begrenset (se pkt. 5.1).

Behandling med Xarelto bør startes opp så snart som mulig etter at hendelsen med akutt koronarsyndrom har stabilisert seg (inkludert revaskulariseringsprosedyrer), men tidligst 24 timer etter ankomst på sykehuset og på det tidspunktet parenteral antikoaguleringsterapi normalt seponeres.

- *Koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom*

Pasienter som tar Xarelto 2,5 mg to ganger daglig bør også ta en daglig dose med 75-100 mg ASA.

Behandling skal ikke startes før hemostase er oppnådd hos pasienter etter en vellykket revaskulariseringsprosedyre i underekstremitet (kirurgisk eller endovaskulær, inkludert hybridprosedyrer) grunnet symptomatisk perifer arteriesykdom (se pkt. 5.1).

Behandlingens varighet bør bestemmes for hver enkelt pasient ut fra regelmessige vurderinger og bør ta i betraktning risikoen for trombotiske hendelser versus blødningsrisiko.

- *Akutt koronarsyndrom, koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom*

Samtidig administrering med platehemmende behandling
Hos pasienter med en akutt trombotisk hendelse eller vaskulær prosedyre og behov for dobbel platehemmende behandling, bør fortsatt behandling med Xarelto 2,5 mg to ganger daglig vurderes avhengig av type hendelse eller prosedyre og platehemmende regime.

Sikkerhet og effekt av Xarelto 2,5 mg to ganger daglig i kombinasjon med dobbel platehemmende behandling er undersøkt hos pasienter med
- Nylig akutt koronarsyndrom i kombinasjon med ASA pluss klopidogrel/tiklopidin (se pkt. 4.1), og
- etter revaskulariseringsprosedyre i underekstremitet grunnet symptomatisk perifer arteriesykdom i kombinasjon med ASA og, hvis aktuelt, kortvarig bruk av klopidogrel (se pkt. 4.4 og 5.1)

Glemt dose
Dersom en dose glemmes bør pasienten fortsette med den vanlige dosen som anbefalt ved neste fastsatte tidspunkt. Det må ikke tas en dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Overgang fra vitamin K-antagonister (VKA) til Xarelto
Det kan oppstå en falsk økning i INR-verdiene (International Normalised Ratio) etter inntak av Xarelto, når pasienter går over fra VKA til Xarelto. INR er ikke egnet til å måle antikoagulerende aktivitet for Xarelto og bør derfor ikke brukes (se pkt. 4.5).

Overgang fra Xarelto til vitamin K-antagonister (VKA)
Ved overgang fra Xarelto til VKA kan utilstrekkelig antikoagulering oppstå. Vedvarende tilstrekkelig antikoagulering bør sikres ved enhver overføring til en alternativ antikoagulant. Merk at Xarelto kan bidra til økt INR.
Hos pasienter som går over fra Xarelto til VKA, bør VKA gis samtidig inntil INR er ≥2,0. I de første to dagene i overgangsperioden bør standard initiell VKA-dosering benyttes, etterfulgt av VKA-dosering i henhold til INR-testing. Mens pasientene bruker både Xarelto og VKA bør INR ikke testes før det har gått minst 24 timer siden forrige dose, men før neste dose med Xarelto. Så snart Xarelto er seponert kan pålitelig INR-testing tidligst utføres 24 timer etter den siste dosen (se pkt. 4.5 og 5.2)

Overgang fra parenterale antikoagulanter til Xarelto
Hos pasienter som samtidig får en parenteral antikoagulant, seponeres den parenterale antikoagulanten og Xarelto gis 0-2 timer før den neste planlagte dosen av det parenterale legemidlet (f.eks. lavmolekylært heparin) skulle vært gitt, eller når et kontinuerlig administrert parenteralt legemiddel seponeres (f.eks. intravenøst ufraksjonert heparin).

Overgang fra Xarelto til parenterale antikoagulanter
Gi den første dosen med parenteral antikoagulant når neste dose med Xarelto skulle vært gitt.

Spesielle populasjoner
Nedsatt nyrefunksjon
Begrensede kliniske data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-29 ml/minutt) indikerer at plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban er signifikant forhøyet. Xarelto skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Bruk hos pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).
Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 ml/minutt) eller moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-49 ml/minutt) (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon
Xarelto er kontraindisert hos pasienter med leversykdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkludert cirrhosepasienter med Child Pugh B og C (se pkt. 4.3 og 5.2).

Eldre
Ingen dosejustering (se pkt. 4.4 og 5.2)
Risikoen for blødninger øker med alderen (se pkt. 4.4).

Kroppsvekt
Ingen dosejustering (se pkt. 4.4 og 5.2)

Kjønn
Ingen dosejustering (se pkt. 5.2)

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av Xarelto 2,5 mg tabletter hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Xarelto 2,5 mg tabletter anbefales derfor ikke til barn under 18 år.

Administrasjonsmåte
Xarelto er til oral bruk.
Tablettene kan tas med eller uten mat (se pkt. 4.5 og 5.2).

Knuste tabletter
Til pasienter som ikke kan svelge hele tabletter, kan Xarelto-tabletten knuses og blandes med vann eller eplepuré umiddelbart før bruk og administreres oralt.
Den knuste tabletten kan også gis via magesonde (se pkt. 5.2 og 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktiv klinisk signifikant blødning.

Lesjoner eller tilstander, dersom dette anses å være en betydelig risiko for alvorlig blødning. Dette kan omfatte nåværende eller nylig gastrointestinal ulcussykdom, eksisterende ondartede svulster med høy risiko for blødning, nylig skade i hjerne eller ryggrad, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, ryggrad eller øyeregion, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliter.

Samtidig behandling med alle andre antikoagulanter, f.eks. ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinuks etc.), orale antikoagulanter (warfarin, dabigatraneteksilat, apiksaban etc.), unntatt i spesielle tilfeller ved bytte av antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 4.2) eller når ufraksjonert heparin administreres i doser som er nødvendig for å holde sentralt vene- eller arteriekateter åpent (se pkt. 4.5).

Samtidig behandling av akutt koronarsyndrom med platehemmende behandling hos pasienter med tidligere slag eller et forbigående iskemisk anfall (TIA) (se pkt. 4.4).

Samtidig behandling av koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom med ASA hos pasienter med tidligere hemoragisk eller lakunært slag, eller ethvert slag i løpet av siste måned (se pkt. 4.4).

Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkludert cirrhosepasienter med Child Pugh B og C (se pkt. 5.2).

Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hos pasienter med akutt koronarsyndrom er effekt og sikkerhet av Xarelto 2,5 mg to ganger daglig undersøkt i kombinasjon med blodplatehemmerne ASA alene eller ASA pluss klopidogrel/tiklopidin.
Hos pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom og som har høy risiko for iskemiske hendelser er effekt og sikkerhet av Xarelto 2,5 mg to ganger daglig undersøkt i kombinasjon med ASA.
Hos pasienter etter nylig revaskulariseringsprosedyre i underekstremitet på grunn av symptomatisk perifer arteriesykdom, har effekt og sikkerhet av Xarelto 2,5 mg to ganger daglig blitt undersøkt i kombinasjon med blodplatehemmeren ASA alene eller ASA pluss kortvarig klopidogrel. Om nødvendig, bør dobbel platehemmende behandling med klopidogrel være kortvarig; langvarig dobbel behandling med blodplatehemmere bør unngås (se pkt. 5.1).

Behandling i kombinasjon med andre blodplatehemmere, f.eks. prasugrel eller tikagrelor, er ikke undersøkt og anbefales ikke.

Klinisk overvåking i tråd med praksis for antikoagulasjon er anbefalt gjennom hele behandlingsperioden.

Blødningsrisiko
Som med andre antikoagulanter, skal pasienter som bruker Xarelto observeres nøye for tegn på blødning. Det er anbefalt å bruke det med forsiktighet ved tilstander med økt risiko for blødning. Administrering av Xarelto skal avbrytes dersom det oppstår alvorlig blødning (se pkt. 4.9).

I de kliniske studiene ble blødninger i slimhinner (dvs. epistaksis, gingival-, gastrointestinal-, og urogenitalblødninger, inkludert unormale vaginalblødninger eller økte menstruasjonsblødninger) og anemi sett hyppigere under langtidsbehandling med rivaroksaban sammen med ett eller to antiblodplatemidler. I tillegg til egnet klinisk overvåking kan derfor laboratorietester av hemoglobin/hematokrit være nyttig for å oppdage skjulte blødninger og fastslå klinisk relevans av synlige blødninger, der dette anses som hensiktsmessig.

Flere undergrupper av pasienter, som beskrevet nedenfor, har økt blødningsrisiko. Bruk av Xarelto sammen med dobbel platehemmende behandling til pasienter som har kjent økt risiko for blødning bør derfor vurderes opp i mot nytten av forebygging av aterotrombotiske hendelser. I tillegg må disse pasientene overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på blødningskomplikasjoner og anemi etter at behandlingen er startet (se pkt. 4.8).
Uforklarlige fall i hemoglobinnivået eller blodtrykket må undersøkes med tanke på å lokalisere blødningen.

Selv om behandling med rivaroksaban ikke krever rutinemessig overvåking av eksponering, kan rivaroksabannivåer målt ved hjelp av kalibrerte kvantitative anti-faktor Xa-tester være nyttige i unntakstilfeller der kunnskap om rivaroksabaneksponering kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser, f.eks. ved overdosering og hastekirurgi (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon
Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt) kan plasmanivået av rivaroksaban være signifikant forhøyet (gjennomsnittlig 1,6 ganger), noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Xarelto må brukes med forsiktighet hos pasienter med kreatininclearance 15-29 ml/minutt. Bruk hos pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt anbefales ikke (se pkt. 4.2 og 5.2).
Xarelto skal brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-49 ml/minutt) som samtidig tar andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban (se pkt. 4.5).

Interaksjon med andre legemidler
Bruk av Xarelto anbefales ikke hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med azolantimykotika (som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) eller HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir). Disse virkestoffene er kraftige hemmere av både CYP3A4 og P-gp og kan derfor føre til en klinisk relevant økning (gjennomsnittlig 2,6 ganger) i plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban, og dermed økt blødningsrisiko (se pkt. 4.5).

Det må utvises forsiktighet ved samtidig behandling med legemidler som påvirker hemostasen, f.eks. ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), acetylsalisylsyre (ASA) og blodplateaggregasjonshemmere eller selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI). Til pasienter med risiko for ulcerøs gastrointestinal sykdom kan passende profylaktisk behandling vurderes (se pkt. 4.5 og 5.1).
Pasienter behandlet med Xarelto og blodplatehemmere bør kun få samtidig behandling med NSAIDs dersom nytten er større enn risikoen for blødninger.

Andre risikofaktorer for blødning
Som med andre antitrombotiske midler er rivaroksaban ikke anbefalt hos pasienter med økt blødningsrisiko, f.eks. ved:
- kongenitale eller ervervede blødningsforstyrrelser
- ukontrollert, alvorlig arteriell hypertensjon
- annen gastrointestinal sykdom utenom aktiv ulcerasjon som potensielt kan føre til blødningskomplikasjoner (f.eks. inflammatorisk tarmsykdom, øsofagitt, gastritt og gastroøsofageal reflukssykdom)
- vaskulær retinopati
- bronkiektasi eller tidligere blødning i lungene

Det bør brukes med forsiktighet til pasienter med akutt koronarsyndrom og koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom:
- ≥75 år dersom det brukes samtidig med ASA alene eller sammen med ASA samt klopidogrel eller tiklopidin. Nytte-risikoforholdet for behandlingen bør vurderes regelmessig for hver enkelt pasient.
- med lavere kroppsvekt (<60 kg) dersom det brukes samtidig med ASA alene eller sammen med ASA samt klopidogrel eller tiklopidin.
- pasienter med koronar arteriesykdom som har alvorlig symptomatisk hjertesvikt. Data fra studier indikerer at slike pasienter kan ha mindre utbytte av behandling med rivaroksaban (se pkt. 5.1.).

Pasienter med kreft
Pasienter med ondartet sykdom kan samtidig ha høyere risiko for blødning og trombose. Den individuelle fordelen med antitrombotisk behandling bør veies opp mot risiko for blødning hos pasienter med aktiv kreft, avhengig av tumorplassering, antineoplastisk behandling og sykdomsstadium. Tumorer i mage-tarmkanalen eller urogenitalsystemet har vært assosiert med en økt risiko for blødning under behandling med rivaroksaban.
Hos pasienter med ondartede neoplasmer med høy risiko for blødning er bruk av rivaroksaban kontraindisert (se pkt. 4.3).

Pasienter med kunstige klaffer
Rivaroksaban skal ikke brukes som tromboseprofylakse hos pasienter som nylig har fått utført kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVR). Sikkerhet og effekt av Xarelto er ikke undersøkt hos pasienter med kunstige hjerteklaffer. Det finnes derfor ingen data som støtter at Xarelto gir tilstrekkelig antikoagulasjon hos denne pasientpopulasjonen. Behandling med Xarelto anbefales derfor ikke til disse pasientene.

Pasienter med antifosfolipid syndrom
Direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK) inkludert rivaroksaban, er ikke anbefalt hos pasienter med tidligere trombose som er diagnostisert med antifosfolipidsyndrom. Dette gjelder særlig pasienter som er trippel-positive (for lupus antikoagulant, antikardiolipin antistoffer, og anti-beta 2-glykoprotein I antistoffer). Behandling med DOAKer kan være assosiert med økt forekomst av tilbakevendende trombotiske hendelser, sammenlignet med behandling med vitamin K-antagonister.

Pasienter med tidligere slag og/eller TIA

Pasienter med akutt koronarsyndrom
Xarelto 2,5 mg er kontraindisert til behandling av akutt koronarsyndrom hos pasienter med tidligere slag eller TIA (se pkt. 4.3). Noen få pasienter med akutt koronarsyndrom med tidligere slag eller TIA er

undersøkt, men de begrensede effektdataene som er tilgjengelige indikerer at disse pasientene ikke har noen nytte av behandlingen.

Pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom
Pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom som har hatt hemoragisk eller lakunært slag, eller et iskemisk ikke-lakunært slag i løpet av siste måned er ikke undersøkt (se pkt. 4.3).
Pasienter med nylige revaskulariseringsprosedyrer i underekstremitet på grunn av symptomatisk perifer arteriesykdom med tidligere hjerneslag eller TIA ble ikke undersøkt. Behandling med Xarelto 2,5 mg bør unngås hos slike pasienter som får dobbel platehemmende behandling.

Spinal-/epiduralanestesi eller -punksjon
Når nevroaksial anestesi (spinal-/epiduralanestesi) eller spinal-/epiduralpunksjon brukes, har pasienter som behandles med antitrombotiske midler til forebygging av tromboemboliske komplikasjoner, risiko for å utvikle epiduralt eller spinalt hematom som kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Risikoen for slike hendelser kan øke ved postoperativ bruk av inneliggende epiduralkatetre eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen. Risikoen kan også øke ved traumatisk eller gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasientene må overvåkes hyppig med tanke på tegn og symptomer på nedsatt nevrologisk funksjon (f.eks. nummenhet eller svakhet i bena, tarm- eller blæredysfunksjon). Ved nevrologisk utfall er rask diagnostisering og behandling nødvendig. Før nevroaksial intervensjon må legen veie de potensielle fordelene opp mot risiko hos antikoagulerte pasienter og hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse. I slike situasjoner er det ingen klinisk erfaring med bruk av Xarelto 2,5 mg og blodplatehemmere. Blodplateaggregasjonshemmere skal seponeres som anbefalt i preparatomtalen.
For å redusere mulig risiko for blødninger som er forbundet med samtidig bruk av rivaroksaban og nevroaksial anestesi (epidural/spinal) eller spinalpunksjon, bør det tas hensyn til den farmakokinetiske profilen for rivaroksaban. Innsetting og uttak av et epiduralkateter eller lumbalpunksjon utføres helst når antikogulanteffekten for rivaroksaban er beregnet å være lav (se pkt. 5.2). Det eksakte tidspunktet for å oppnå en tilstrekkelig lav antikoagulanteffekt hos hver enkelt pasient er imidlertid ukjent.

Doseringsanbefalinger før og etter invasive prosedyrer og kirurgiske inngrep
Dersom det er behov for en invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep bør behandlingen med Xarelto 2,5 mg avbrytes minst 12 timer før inngrepet, dersom dette er mulig og basert på en klinisk vurdering av legen. Dersom pasienten skal gjennomgå elektiv kirurgi og antiblodplateeffekt ikke er ønsket, skal blodplateaggregasjonshemmere seponeres som anvist i preparatomtalen. Dersom inngrepet ikke kan utsettes, skal økt blødningsrisiko vurderes mot behovet for rask utførelse av inngrepet.
Xarelto bør gjenopptas så snart som mulig etter invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep, dersom den kliniske situasjonen tillater dette og tilstrekkelig hemostase er etablert, noe som bestemmes av behandlende lege (se pkt. 5.2).

Eldre pasienter
Blødningsrisiko kan øke med økende alder (se pkt. 5.1 og 5.2).

Hudreaksjoner
Alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom) er rapportert etter markedsføring i forbindelse med bruk av rivaroksaban (se pkt. 4.8). Pasientene ser ut til å ha høyest risiko for å få disse reaksjonene tidlig i behandlingen: I de fleste tilfellene oppstår reaksjonene i løpet av de første ukene med behandling. Rivaroksaban bør seponeres umiddelbart ved tegn på alvorlig hudutslett (f.eks. utslett som sprer seg, hissig utslett og/eller blemmer), eller andre tegn på overfølsomhet som oppstår sammen med lesjoner på slimhinnene.

Informasjon om hjelpestoffer
Xarelto inneholder laktose. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenhet, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

CYP3A4- og P-gp-hemmere
Samtidig administrering av rivaroksaban og ketokonazol (400 mg én gang daglig) eller ritonavir (600 mg to ganger daglig) økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC 2,6/2,5 ganger, og økte rivaroksabans gjennomsnittlige C_{max} med 1,7/1,6 ganger med signifikante økninger i farmakodynamiske effekter, noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Bruk av Xarelto anbefales derfor ikke hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med azolantimykotika som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol eller HIV-proteasehemmere. Disse virkestoffene er sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp (se pkt. 4.4).

Virkestoffer som er sterke hemmere av bare én av rivaroksabans eliminasjonsveier, enten CYP3A4 eller P-gp, forventes å øke plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban i mindre grad. Klaritromycin (500 mg 2 ganger daglig) f.eks., vurdert som en sterk hemmer av CYP3A4 og en moderat hemmer av P-gp, økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 1,5 ganger og C_{max} med 1,4 ganger. Interaksjonen med klaritromycin er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter. (Vedrørende pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 4.4).

Erytromycin (500 mg tre ganger daglig), som er en moderat hemmer av CYP3A4 og P-gp, økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC og C_{max} med 1,3 ganger. Interaksjonen med erytromycin er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter.
Hos personer med lett nedsatt nyrefunksjon økte erytromycin (500 mg tre ganger daglig) rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 1,8 ganger og C_{max} med 1,6 ganger sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Hos personer med moderat nedsatt nyrefunksjon økte erytromycin rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 2,0 ganger og C_{max} med 1,6 ganger sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Effekten av erytromycin er additiv til nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Flukonazol (400 mg én gang daglig), som regnes som en moderat hemmer av CYP3A4, økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 1,4 ganger og gjennomsnittlige C_{max} med 1,3 ganger. Interaksjonen med flukonazol er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter. (Se pkt. 4.4 for pasienter med nedsatt nyrefunksjon).

Da det foreligger begrensede kliniske data for dronedaron, bør samtidig administrering med rivaroksaban unngås.

Antikoagulanter
Etter samtidig administrering av enoksaparin (40 mg enkeltdose) og rivaroksaban (10 mg enkeltdose), ble det observert en additiv effekt på anti-faktor Xa-aktiviteten uten noen tilleggseffekter på koagulasjonsprøver (PT, aPTT). Enoksaparin påvirket ikke rivaroksabans farmakokinetikk.
På grunn av den økte blødningsrisikoen må det utvises forsiktighet hvis pasienten samtidig behandles med andre antikoagulanter (se pkt. 4.3 og 4.4).

NSAIDs/blodplateaggregasjonshemmere
Det er ikke sett klinisk relevant forlengelse av blødningstiden etter samtidig administrering av rivaroksaban (15 mg) og 500 mg naproksen. Enkelte personer kan imidlertid ha en mer uttalt farmakodynamisk respons. Det er ikke sett klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ved samtidig administrering av rivaroksaban og 500 mg acetylsalisylsyre.
Klopidogrel (300 mg initialdose etterfulgt av 75 mg vedlikeholdsdose) viste ingen farmakokinetisk interaksjon med rivaroksaban (15 mg), men i en undergruppe av pasienter ble det observert en relevant økning i blødningstiden som ikke var forbundet med blodplateaggregasjon, P-selektin- eller GPIIb/IIIa-reseptornivåer.
Det må utvises forsiktighet hvis pasienten samtidig behandles med NSAIDs (inkludert acetylsalisylsyre) og blodplateaggregasjonshemmere, da disse legemidlene vanligvis øker blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

SSRI/SNRI
Som for andre antikoagulantia, finnes det en mulighet for at pasienter har økt risiko for blødninger ved samtidig bruk av SSRI eller SNRI, på grunn av effekten disse er rapportert å ha på blodplater. Ved samtidig

bruk i det kliniske studie-programmet for rivaroksaban, ble numerisk høyere frekvens av alvorlige og ikke-alvorlige, klinisk relevante blødninger observert i alle behandlingsgruppene.

Warfarin
Hos pasienter som går over fra vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0-3,0) til rivaroksaban (20 mg) eller fra rivaroksaban (20 mg) til warfarin (INR 2,0-3,0) økte protrombintid/INR (Neoplastin) mer enn additivt (individuelle INR-verdier inntil 12 kan observeres), mens effekter på aPTT, hemming av faktor Xa-aktivitet og endogent trombinpotensial var additive.
Dersom det er behov for å teste de farmakodynamiske effektene av rivaroksaban i overgangsperioden kan anti-faktor Xa-aktivitet, PiCT (prothrombinase-induced clotting time) og HepTest brukes, da disse testene ikke påvirkes av warfarin. På den fjerde dagen etter siste warfarindose, viste alle testene (inkludert PT, aPTT, hemming av faktor Xa-aktiviet og ETP) kun effekten av rivaroksaban.
Dersom det er ønskelig å teste de farmakodynamiske effektene av warfarin i overgangsperioden, kan INR-målinger benyttes ved C_{trough} for rivaroksaban (24 timer etter forrige inntak av rivaroksaban), da denne testen påvirkes minimalt av rivaroksaban ved dette tidspunktet.
Ingen farmakokinetisk interaksjon er observert mellom warfarin og rivaroksaban.

CYP3A4-indusere
Samtidig administrering av rivaroksaban og den sterke CYP3A4-induseren rifampicin førte til en reduksjon på ca. 50 % i rivaroksabans gjennomsnittlige AUC, med parallelle reduksjoner i farmakodynamiske effekter. Samtidig bruk av rivaroksaban og andre sterke CYP3A4-indusere (f.eks. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller prikkperikum (*Hypericum perforatum*)) kan også føre til redusert plasmakonsentrasjon av rivaroksaban. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-indusere bør derfor unngås med mindre pasienten overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på trombose.

Annen samtidig behandling
Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ble observert da rivaroksaban ble gitt samtidig med midazolam (substrat for CYP3A4), digoksin (substrat for P-gp), atorvastatin (substrat for CYP3A4 og P-gp) eller omeprazol (protonpumpehemmer). Rivaroksaban verken hemmer eller induserer viktige CYP-isoformer som CYP3A4.
Ingen klinisk relevant interaksjon med mat er observert (se pkt. 4.2).

Laboratorieparametere
Koagulasjonsparametere (f.eks. PT, aPTT, HepTest) påvirkes som forventet i henhold til rivaroksabans virkningsmekanisme (se pkt. 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Sikkerhet og effekt av Xarelto har ikke blitt fastslått hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). På grunn av mulige reproduksjonstoksiske effekter, blødningsrisiko og funn som viser at rivaroksaban passerer placenta, er Xarelto kontraindisert hos gravide (se pkt. 4.3).
Kvinner i fertil alder bør unngå å bli gravide under behandling med rivaroksaban.

Amming
Sikkerhet og effekt av Xarelto har ikke blitt fastslått hos kvinner som ammer. Data fra dyr indikerer at rivaroksaban utskilles i morsmelk. Xarelto er derfor kontraindisert hos kvinner som ammer (se pkt. 4.3). Det må derfor tas en beslutning hvorvidt amming skal avbrytes eller om pasienten skal avslutte/avstå fra behandling.

Fertilitet
Det er ikke utført spesifikke studier med rivaroksaban for å undersøke effekten på fertilitet hos mennesker. I en studie med hann- og hunnrotter ble det ikke sett effekter på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Xarelto har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bivirkninger som synkope (frekvens: mindre vanlige) og svimmelhet (frekvens: vanlige) er rapportert (se pkt. 4.8). Pasienter som opplever disse bivirkningene bør ikke kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
Sikkerheten av rivaroksaban er evaluert i tretten pivotale fase III-studier (se tabell 1).

Totalt 69 608 voksne pasienter i nitten fase III-studier og 488 pediatriske pasienter i to fase II-studier og to fase III-studier ble eksponert for rivaroksaban.

Tabell 1: Antall pasienter, total døgndose og maksimal behandlingsvarighet i fase III-studier med voksne og pediatriske pasienter

Indikasjon	**Antall pasienter***	**Total døgndose**	**Maksimal behandlings-varighet**
Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi	6097	10 mg	39 dager
Forebygging av VTE hos klinisk syke pasienter	3997	10 mg	39 dager
Behandling av dyp venetrombose (DVT), lungeemboli (LE) og forebygging av tilbakefall	6790	Dag 1-21: 30 mg Dag 22 osv.: 20 mg Etter minst 6 måneder: 10 mg eller 20 mg	21 måneder
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos nyfødte født på termin, og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	329	Dose justert etter kroppsvekt for å oppnå en tilsvarende eksponering som det som er observert hos voksne behandlet for DVT med 20 mg rivaroksaban én gang daglig	12 måneder
Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	7750	20 mg	41 måneder
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	10 225	Henholdsvis 5 mg eller 10 mg administrert samtidig med enten ASA eller ASA samt klopidogrel eller tiklopidin	31 måneder
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom	18 244	5 mg administrert samtidig med ASA eller 10 mg alene	47 måneder
	3256**	5 mg administrert samtidig med ASA	42 måneder

* Pasienter som er eksponert for minst én dose rivaroksaban
** Fra VOYAGER PAD-studien

Bivirkningene som ble hyppigst rapportert hos pasienter som fikk rivaroksaban var blødninger (tabell 2) (se også pkt. 4.4 og "Beskrivelse av enkelte bivirkninger" nedenfor). Av blødningene som ble hyppigst rapportert var epistaksis (4,5 %) og blødning i gastrointestinaltraktus (3,8 %).

Tabell 2: Frekvens av episoder med blødninger* og anemi hos pasienter eksponert for rivaroksaban på tvers av de fullførte fase III-studiene med voksne og pediatriske pasienter

Indikasjon	**Enhver blødning**	**Anemi**
Forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi	6,8 % av pasientene	5,9 % av pasientene
Forebygging av VTE hos klinisk syke pasienter	12,6 % av pasientene	2,1 % av pasientene
Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall	23 % av pasientene	1,6 % av pasientene
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos nyfødte født på termin, og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	39,5 % av pasientene	4,6 % av pasientene
Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	28 per 100 pasientår	2,5 per 100 pasientår
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	22 per 100 pasientår	1,4 per 100 pasientår
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom	6,7 per 100 pasientår	0,15 per 100 pasientår**
	8,38 per 100 pasientår#	0,74 per 100 pasientår***#

* For alle rivaroksabanstudiene ble alle blødningsepisoder registrert, rapportert og vurdert.
** I COMPASS-studien er det en lav forekomst av anemi, fordi det er brukt en selektiv tilnærming til registrering av bivirkninger.
*** En selektiv tilnærming til bivirkningsregistrering ble brukt
# Fra VOYAGER PAD-studien

Bivirkninger i tabellform
Frekvensene for bivirkningene som er rapportert med Xarelto hos voksne og pediatriske pasienter, er oppsummert i tabell 3 etter organklassesystem (MedDRA) og etter frekvens.

Frekvenser er definert som:
Svært vanlige (≥1/10)
Vanlige (≥1/100 til <1/10)
Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)
Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)
Svært sjeldne (<1/10 000)
Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Tabell 3: Alle bivirkninger rapportert hos voksne pasienter i kliniske fase III-studier eller under bruk etter markedsføring* og i to fase II-studier og to fase III-studier med pediatriske pasienter

Vanlige	**Mindre vanlige**	**Sjeldne**	**Svært sjeldne**	**Ikke kjent**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
Anemi (inkl. respektive laboratorieparametere)	Trombocytose (inkl. økt blodplatetall)[A], trombocytopeni			
Forstyrrelser i immunsystemet				

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
	Allergisk reaksjon, allergisk dermatitt, angioødem og allergisk ødem		Anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk	
Nevrologiske sykdommer				
Svimmelhet, hodepine	Cerebral og intrakraniell blødning, synkope			
Øyesykdommer				
Øyeblødninger (inkl. konjunktival-blødning)				
Hjertesykdommer				
	Takykardi			
Karsykdommer				
Hypotensjon, hematom				
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
Epistaksis, hemoptyse			Eosinofil pneumoni	
Gastrointestinale sykdommer				
Gingivalblødning, blødning i gastrointestinaltraktus (inkl. rektal blødning), gastrointestinale og abdominale smerter, dyspepsi, kvalme, obstipasjon[A], diaré, oppkast[A]	Munntørrhet			
Sykdommer i lever og galleveier				
Forhøyede transaminaser	Nedsatt leverfunksjon, forhøyet bilirubin, forhøyet alkalisk fosfatase i blodet[A], forhøyet GGT[A]	Gulsott, forhøyet konjugert bilirubin, (med eller uten samtidig forhøyet ALAT), kolestase, hepatitt (inkludert hepatocellulær skade)		
Hud- og underhudssykdommer				
Pruritus (inkl. mindre vanlige tilfeller av generalisert pruritus), utslett, ekkymose, kutan og subkutan blødning	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse DRESS-syndrom	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				
Smerter i ekstremiteter[A]	Hemartrose	Muskelblødning		Kompartmentsyndrom sekundært til en blødning

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier				
Blødninger i urogenitaltraktus (inkl. hematuri og menoragi[B]), nedsatt nyrefunksjon (inkl. forhøyet kreatinin i blod, forhøyet urea i blod)				Nyresvikt/akutt nyresvikt sekundært til en blødning som er tilstrekkelig til å forårsake hypoperfusjon, antikoagulantrelatert nefropati
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
Feber[A], perifert ødem, nedsatt generell styrke og energi (inkl. fatigue, asteni)	Uvelhet (inkl. sykdomsfølelse)	Lokalt ødem[A]		
Undersøkelser				
	Forhøyet LDH[A], forhøyet lipase[A], forhøyet amylase[A]			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer				
Blødning etter inngrep (inkl. postoperativ anemi og blødning fra sår), kontusjon, sårsekresjon[A]		Vaskulær pseudoanerisme[C]		

A: Observert ved forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- og kneprotesekirurgi

B: Observert som svært vanlig ved behandling av dyp venetrombose, lungeemboli og forebygging av tilbakefall hos kvinner <55 år

C: Observert som mindre vanlige ved forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom (etter perkutan koronarintervensjon)

* En forhåndsspesifisert selektiv tilnærming til bivirkningsregistreringen ble brukt i utvalgte fase III-studier. Forekomsten av bivirkninger økte ikke og ingen nye bivirkninger ble identifisert etter analyse av disse studiene.

Beskrivelse av enkelte bivirkninger

På grunn den farmakologiske virkningsmekanismen kan bruk av Xarelto være forbundet med økt risiko for skjult eller synlig blødning fra alt vev eller organer, noe som kan føre til posthemoragisk anemi. Tegn, symptomer og alvorlighetsgrad (inkludert dødelig utgang) vil variere i forhold til lokalisering, grad eller omfang av blødningen og/eller anemien (se pkt. 4.9 "Behandling av blødninger"). I de kliniske studiene var blødninger i slimhinner (dvs. epistaksis, gingival-, gastrointestinal-, og urogenitalblødninger, inkludert unormale vaginalblødninger eller økte menstruasjonsblødninger) og anemi hyppigere ved langtidsbehandling med rivaroksaban enn ved VKA-behandling. I tillegg til egnet klinisk overvåking kan derfor laboratorietesting av hemoglobin/hematokrit være nyttig for å oppdage skjulte blødninger og fastslå klinisk relevans av synlige blødninger, der dette anses som hensiktsmessig. Blødningsrisikoen kan være økt hos visse pasientgrupper, f.eks. pasienter med ukontrollert alvorlig arteriell hypertensjon og/eller ved samtidig behandling som påvirker hemostasen (se pkt 4.4 "Blødningsrisiko"). Menstruasjonsblødninger kan øke og/eller bli forlenget. Blødningskomplikasjoner kan manifesteres som svakhet, blekhet, svimmelhet, hodepine eller uforklarlig hevelse, dyspné og uforklarlig sjokk. I noen tilfeller er symptomer på hjerteiskemi som brystsmerter eller angina pectoris observert som en konsekvens av anemi.

Kjente komplikasjoner sekundært til alvorlig blødning, slik som kompartmentsyndrom og nyresvikt pga. hypoperfusjon, eller antikoagulantrelatert nefropati er rapportert for Xarelto. Det må derfor tas hensyn til muligheten for blødning ved evaluering av tilstanden til enhver antikoagulert pasient.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Sjeldne tilfeller av overdoser opptil 1960 mg er rapportert. I tilfeller av overdosering skal pasienten overvåkes nøye for blødningskomplikasjoner eller andre bivirkninger (se pkt. «Behandling av blødninger»). Pga. begrenset absorpsjon forventes maksimal effekt og ingen ytterligere økning i gjennomsnittlig plasmaeksponering ved supraterapeutiske doser på 50 mg rivaroksaban eller høyere.
Et spesifikt reverseringsmiddel (andeksanet alfa) som motvirker rivaroksabans farmakodynamiske effekter er tilgjengelig (se preparatomtalen for andeksanet alfa).
Bruk av medisinsk kull for å redusere absorpsjonen ved overdosering med rivaroksaban kan overveies.

Behandling av blødninger
Dersom en blødningskomplikasjon oppstår hos en pasient som får rivaroksaban, skal neste administrering av rivaroksaban utsettes eller behandlingen seponeres, etter behov. Rivaroksaban har en halveringstid på ca. 5-13 timer (se pkt. 5.2). Behandling skal tilpasses individuelt ut fra alvorlighetsgrad og lokalisering av blødningen. Egnet symptomatisk behandling kan brukes ved behov, f.eks. mekanisk kompresjon (f.eks. ved alvorlig epistaksis), kirurgiske prosedyrer for blødningskontroll, væskebehandling og hemodynamisk støtte, blodprodukter (pakkede røde blodceller eller ferskfrosset plasma, avhengig av anemi eller koagulopati) eller blodplater.
Hvis blødningen ikke kan kontrolleres med tiltakene nevnt ovenfor bør administrering av enten et spesifikt reverseringsmiddel for faktor Xa-hemmere (andeksanet alfa) som motvirker rivaroksabans farmakodynamiske effekter, eller en spesifikk prokoagulant som f.eks. protrombinkomplekskonsentrat (PCC), aktivert protrombinkomplekskonsentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa), vurderes. Det er imidlertid svært lite klinisk erfaring med bruk av disse legemidlene hos personer som får rivaroksaban. Anbefalingen er også basert på begrensede prekliniske data. Gjentatt dosering av rekombinant faktor VIIa skal vurderes og titreres avhengig av forbedringer i blødningsstatus. Avhengig av tilgjengelighet lokalt, bør konsultasjon med koaguleringsekspert vurderes ved større blødninger (se pkt. 5.1).

Protaminsulfat og vitamin K forventes ikke å påvirke rivaroksabans antikoagulerende aktivitet. Det er begrenset erfaring med traneksamsyre og ingen erfaring med aminokapronsyre og aprotinin hos personer som får rivaroksaban. Det er verken vitenskapelig rasjonale for nytten av eller erfaring med bruk av det systemiske hemostatikumet desmopressin hos personer som får rivaroksaban. På grunn av den høye graden av plasmaproteinbinding er rivaroksaban antagelig ikke dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, direkte faktor Xa-hemmere, ATC-kode: B01AF01

Virkningsmekanisme
Rivaroksaban er en svært selektiv direkte faktor Xa-hemmer med oral biotilgjengelighet. Hemming av faktor Xa blokkerer den indre og ytre reaksjonsvei i blodkoagulasjonskaskaden, og hemmer både dannelsen av trombin og utviklingen av tromber. Rivaroksaban hemmer ikke trombin (aktivert faktor II), og ingen effekt på blodplater er påvist.

Farmakodynamiske effekter
Hos mennesker er det observert en doseavhengig hemming av faktor Xa-aktiviteten. Protrombintid (PT) påvirkes doseavhengig av rivaroksaban nøye korrelert til plasmakonsentrasjoner (r-verdi = 0,98) når Neoplastin brukes til analysen. Andre reagenser vil gi annet resultat. PT skal avleses i løpet av sekunder, fordi INR kun er kalibrert og validert for kumariner, og ikke kan brukes til andre antikoagulanter.

I en klinisk farmakologisk studie ble farmakodynamikken ved reversering av rivaroksaban undersøkt hos friske frivillige voksne (n = 22) ved å vurdere effektene av enkeltdoser (50 IE/kg) av to ulike typer PCC, en PCC med 3 faktorer (faktorene II, IX og X) og en PCC med 4 faktorer (faktorene II, VII, IX og X). PCC med 3 faktorer reduserte gjennomsnittlig PT-verdier for neoplastin med ca. 1,0 sekund i løpet av 30 minutter, sammenlignet med en reduksjon på ca. 3,5 sekunder for PCC med 4 faktorer. I motsetning til dette hadde PCC med 3 faktorer en større og raskere total effekt på reversering av endringene i dannelsen av endogent trombin, sammenlignet med PCC med 4 faktorer (se pkt. 4.9).
Aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) og HepTest er også doseavhengig forlenget, men anbefales imidlertid ikke til vurdering av den farmakodynamiske effekten av rivaroksaban. Koagulasjonsparametere trenger ikke overvåkes som klinisk rutine under behandling med rivaroksaban. Dersom klinisk indisert kan imidlertid rivaroksabannivåer måles ved hjelp av kalibrerte kvantitative anti-faktor Xa-tester (se pkt. 5.2).

Klinisk effekt og sikkerhet

Akutt koronarsyndrom

Det kliniske programmet for Xarelto ble utformet for å vise at rivaroksaban har en forebyggende effekt mot kardiovaskulær død, myokardinfarkt eller slag hos personer med nylig akutt koronarsyndrom (myokardinfarkt med ST-segmentelevasjon [STEMI], myokardinfarkt uten ST segmentelevasjon [NSTEMI] eller ustabil angina [UA]). I den pivotale dobbeltblinde ATLAS ACS 2 TIMI 51-studien, ble 15 526 pasienter randomisert i et forhold på 1:1:1 i en av følgende tre behandlingsgrupper: rivaroksaban 2,5 mg oralt to ganger daglig, 5 mg oralt to ganger daglig eller placebo to ganger daglig, administrert sammen med ASA alene eller sammen med ASA og et tienopyridin (klopidogrel eller tiklopidin). Pasienter med akutt koronarsyndrom <55 år måtte ha enten diabetes mellitus eller et tidligere MI. Median behandlingsvarighet var 13 måneder og samlet behandlingsvarighet var opptil 3 år. 93,2 % av pasientene fikk samtidig ASA og tienopyridinbehandling, og 6,8 % fikk kun ASA. Blant pasientene som fikk to antiblodplatemidler fikk 98,8 % klopidogrel, 0,9 % fikk tiklopidin og 0,3 % fikk prasugrel. Pasientene fikk første dose med rivaroksaban minimum 24 timer etter ankomst på sykehuset og opptil 7 dager (gjennomsnittlig 4,7 dager) etter ankomst, men så raskt som mulig etter stabilisering av en hendelse med akutt koronarsyndrom, inkludert revaskulariseringsprosedyrer og når parenteral antikoaguleringsbehandling normalt ble seponert.
Både regimer med 2,5 mg rivaroksaban to ganger daglig og 5 mg rivaroksaban to ganger daglig reduserte insidensen av kardiovaskulære hendelser ytterligere i forhold til standard platehemmende behandling. 2,5 mg to ganger daglig reduserte mortalitet og det er bevis for at den laveste dosen ga lavere blødningsrisiko. Derfor er 2,5 mg rivaroksaban to ganger daglig administrert sammen med acetylsalisylsyre (ASA) alene eller med ASA samt klopidogrel eller tiklopidin anbefalt for å forebygge aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter etter en hendelse med akutt koronarsyndrom med forhøyde biomarkører for hjertet.
I forhold til placebo reduserer rivaroksaban signifikant det primære sammensatte endepunktet for kardiovaskulær død, myokardinfarkt eller slag. Nytte ble vist ved en reduksjon i kardiovaskulær død og myokardinfarkt, som oppsto tidlig med en konstant behandlingseffekt gjennom hele behandlingsperioden (se tabell 4 og figur 1). Også det første sekundære endepunktet (alle dødsårsaker, myokardinfarkt eller slag) ble signifikant redusert. En retrospektiv tilleggsanalyse viste en signifikant nominell reduksjon av insidensraten for stenttrombose sammenlignet med placebo (se tabell 4). Insidensraten for det primære endepunktet for sikkerhet (større ikke-koronarbypasskirurgi (CABG)-relaterte blødningstilfeller, klassifisert etter TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction)-kriteriene)) var høyere hos pasienter behandlet med rivaroksaban enn hos pasienter som fikk placebo (se tabell 6). Insidensraten av blødningsepisoder med dødelig utfall, hypotensjon som krever behandling med intravenøse inotropiske legemidler og kirurgiske inngrep ved pågående blødning, var imidlertid balansert for rivaroksaban og placebo.
I tabell 5 presenteres effektresultatene hos pasienter som gjennomgikk perkutan koronarintervensjon (PCI). Resultatene for sikkerhet hos denne undergruppen pasienter som gjennomgikk PCI var i overensstemmelse med samlet sikkerhet.
Pasienter med forhøyede biomarkører (troponin eller CK-MB) og uten tidligere slag/TIA utgjorde 80 % av studiepopulasjonen. Resultatene i denne pasientpopulasjonen var også i overensstemmelse med samlet effekt og sikkerhet.

Tabell 4: Effektresultater fra fase III ATLAS ACS 2 TIMI 51

Studiepopulasjon	**Pasienter med nylig akutt koronarsyndrom** [a)]	
Behandlingsdose	**Rivaroksaban 2,5 mg, to ganger daglig, N = 5114 n (%) Hazardratio (HR) (95 % KI) p-verdi** [b)]	**Placebo N = 5113 n (%)**
Kardiovaskulær død, myokardinfarkt eller slag	313 (6,1 %) 0,84 (0,72, 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Alle dødsårsaker, myokardinfarkt eller slag	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 %)
Alle dødsårsaker	103 (2,0 %) 0,68 (0,53, 0,87) p = 0,002**	153 (3,0 %)
Myokardinfarkt	205 (4,0 %) 0,90 (0,75, 1,09) p = 0,270	229 (4,5 %)
Slag	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) modifisert "intention to treat"-analysesett (totalt "intention to treat"-analysesett for stenttrombose)

b) vs. placebo; Log-Rank p-verdi

* statistisk overlegen

** nominelt signifikant

Tabell 5: Effektresultater fra fase III ATLAS ACS 2 TIMI 51 hos pasienter som fikk PCI

Studiepopulasjon	**Pasienter med nylig akutt koronarsyndrom som fikk PCI** [a)]	
Behandlingsdose	**Rivaroksaban 2,5 mg, to ganger daglig, N = 3114 n (%) HR (95 % KI) p-verdi** [b)]	**Placebo N = 3096 n (%)**
Kardiovaskulær død, myokardinfarkt eller slag	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 %)
Alle dødsårsaker	31 (1,0 %) 0,64 (0,41, 1,01) p = 0,053	49 (1,6 %)
Myokardinfarkt	115 (3,7 %) 1,03 (0,79, 1,33) p = 0,829	113 (3,6 %)
Slag	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) modifisert "intention to treat"-analysesett (totalt "intention to treat"-analysesett for stenttrombose)
b) vs. placebo; Log-Rank p-verdi
** nominelt signifikant

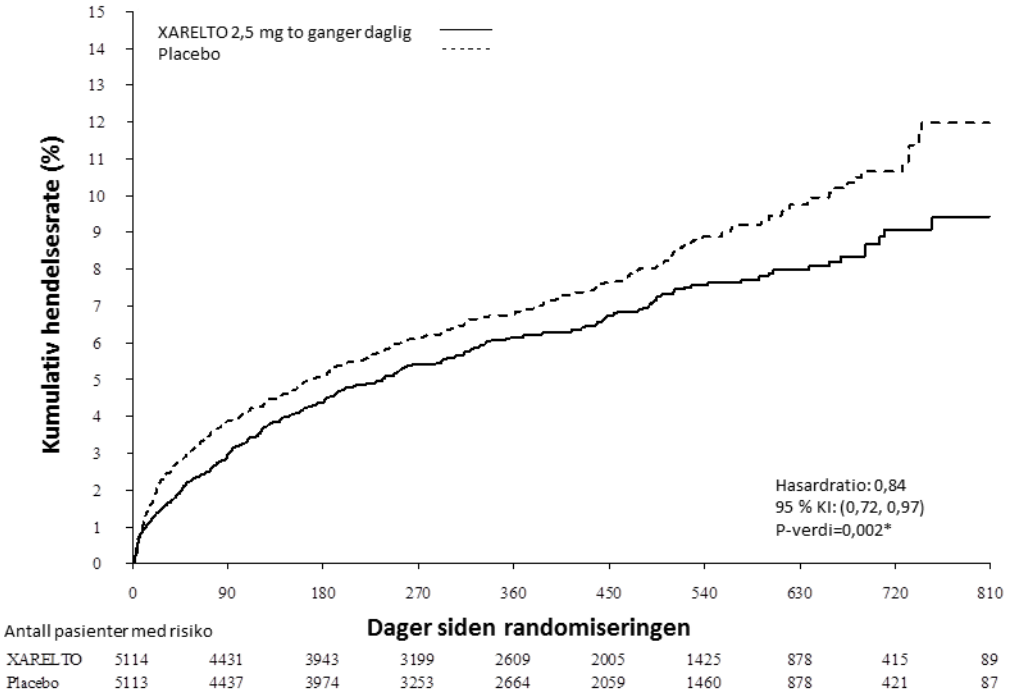
Tabell 6: Sikkerhetsresultater fra fase III ATLAS ACS 2 TIMI 51

Studiepopulasjon	**Pasienter med nylig akutt koronarsyndrom[a)]**	
Behandlingsdose	**Rivaroksaban 2,5 mg, to ganger daglig, N = 5115 n (%) HR (95 % KI) p-verdi [b)]**	**Placebo N = 5125 n (%)**
Større ikke-CABG-relatert blødningstilfelle, klassifisert etter TIMI-kriteriene.	65 (1,3 %) 3,46 (2,08, 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4 %)
Blødningsepisoder med dødelig utfall	6 (0,1 %) 0,67 (0,24, 1,89) p = 0,450	9 (0,2 %)
Symptomatisk intrakraniell blødning	14 (0,3 %) 2,83 (1,02, 7,86) p = 0,037	5 (0,1 %)
Hypotensjon som krever behandling med intravenøse inotropiske legemidler	3 (0,1 %)	3 (0,1 %)
Kirurgiske inngrep for pågående blødninger	7 (0,1 %)	9 (0,2 %)
Transfusjon av 4 eller flere enheter blod i løpet av en 48 timers periode	19 (0,4 %)	6 (0,1 %)

a) sikkerhetspopulasjon, som får behandling b) vs. placebo; Log-Rank p-verdi

* statistisk signifikant

Figur 1: Tid til første primære effektendepunkt oppstår (kardiovaskulær død, myokardinfarkt eller slag)



Koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom
I fase III COMPASS-studien (27 395, 78,0 % menn, 22,0 % kvinner) ble det vist effekt og sikkerhet av rivaroksaban ved forebygging av det sammensatte endepunktet kardiovaskulær død, myokardinfarkt, slag hos pasienter med koronar arteriesykdom eller symptomatisk perifer arteriesykdom med høy risiko for iskemiske hendelser. Pasienter ble fulgt i en periode på median 23 måneder og maksimalt 3,9 år.

Personer uten kontinuerlig behov for behandling med en protonpumpehemmer ble randomisert til pantoprazol eller placebo. Alle pasientene ble så randomisert 1:1:1 til rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig/ASA 100 mg én gang daglig, til rivaroksaban 5 mg to ganger daglig eller til ASA 100 mg én gang daglig alene, og til korresponderende placebogrupper.

Hos pasientene med koronar arteriesykdom var to eller flere koronararterier involvert og/eller de hadde tidligere hatt myokardinfarkt. Pasientene < 65 år hadde aterosklerose i minst to karsenger eller minst to kardiovaskulære risikofaktorer i tillegg.

Pasientene med perifer arteriesykdom hadde tidligere gjennomgått intervensjoner som f.eks. bypass-kirurgi eller perkutan transluminal angioplastikk eller ekstremitet- eller fotamputasjon pga. arteriell karsykdom eller claudicatio intermittens med ankel-arm-indeks <0,90 og/eller signifikant perifer arteriestenose eller tidligere carotis revaskularisering eller asymptomatisk carotisstenose ≥50 %.

Eksklusjonskriteriene var: Behov for dobbel platehemmende behandling eller annen ikke-ASA platehemmende behandling eller oral antikoagulasjonsbehandling og pasienter med høy blødningsrisiko, eller hjertesvikt med ejeksjonsfraksjon <30 % eller New York Heart Association klasse III eller IV, eller iskemisk, ikke-lakunært slag i løpet av den siste måneden eller tidligere hemoragisk eller lakunært slag.

Rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig i kombinasjon med ASA 100 mg én gang daglig hadde bedre effekt enn ASA 100 mg mht. reduksjon av det primære sammensatte endepunktet kardiovaskulær død, myokardinfarkt, slag (se tabell 7 og figur 2).

Det var en signifikant økning i det primære endepunktet for sikkerhet (alvorlige blødninger iht. modifiserte ISTH-kriterier) hos pasienter behandlet med rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig i kombinasjon med ASA 100 mg én gang daglig sammenlignet med pasienter som fikk ASA 100 mg (se tabell 8).
For det primære endepunktet for effekt var observert nytte av rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig pluss ASA 100 mg én gang daglig HR = 0,89 (95 % KI: 0,7–1,1) hos pasienter ≥75 år (insidens: 6,3 % vs. 7,0 %) og HR = 0,70 (95 % KI: 0,6–0,8) hos pasienter <75 år (3,6 % vs. 5,0 %), sammenlignet med ASA 100 mg én gang daglig. For alvorlig blødning iht. modifiserte ISTH-kriterier var observert risikoøkning HR 2,12 (95 % KI: 1,5–3,0) hos pasienter ≥75 år (5,2 % vs. 2,5 %) og HR = 1,53 (95 % KI: 1,2–1,9) hos pasienter <75 år (2,6 % vs. 1,7 %).

Bruk av 40 mg pantoprazol én gang daglig i tillegg til antitrombotisk studielegemiddel til pasienter som ikke hadde behov for en protonpumpehemmer, viste ingen effekt på forebygging av øvre gastrointestinale hendelser (dvs. sammensatt av øvre gastrointestinale blødninger, øvre gastrointestinale sår eller øvre gastrointestinal obstruksjon eller perforasjon). Insidensen av øvre gastrointestinale hendelser var 0,39/100 pasientår i gruppen som fikk 40 mg pantoprazol én gang daglig og 0,44/100 pasientår i placebogruppen.

Tabell 7 Effektresultater fra fase III COMPASS

Studie-populasjon	**Pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom [a)]**					
Behandlings-dose	**Rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig i kombinasjon med ASA 100 mg én gang daglig N = 9152**		**ASA 100 mg én gang daglig N = 9126**			
	Pasienter med hendelser	**KM %**	**Pasienter med hendelser**	**KM %**	**HR (95 % KI)**	**p-verdi [b)]**
Slag, myokardinfarkt eller kardiovaskulær død	379 (4,1 %)	5,20 %	496 (5,4 %)	7,17 %	0,76 (0,66;0,86)	p = 0,00004*
- Slag	83 (0,9 %)	1,17 %	142 (1,6 %)	2,23 %	0,58 (0,44;0,76)	p = 0,00006
- Myokard-infarkt	178 (1,9 %)	2,46 %	205 (2,2 %)	2,94 %	0,86 (0,70;1,05)	p = 0,14458
- Kardio-vaskulær død	160 (1,7 %)	2,19 %	203 (2,2 %)	2,88 %	0,78 (0,64;0,96)	p = 0,02053
Alle dødsårsaker	313 (3,4 %)	4,50 %	378 (4,1 %)	5,57 %	0,82 (0,71;0,96)	
Akutt iskemi i ekstremiteter	22 (0,2 %)	0,27 %	40 (0,4 %)	0,60 %	0,55 (0,32;0,92)	

a) "intention to treat"-analysesett, primæranalyser
b) vs. ASA 100 mg; Log-Rank p-verdi
* Statistisk bedre effekt mht. reduksjon i det primære effektendepunktet.
KI: konfidensintervall; KM %: Kaplan-Meier-estimater for kumulativ insidensrisiko beregnet ved 900 dager

Tabell 8: Sikkerhetsresultater fra fase III COMPASS

Studiepopulasjon	**Pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom [a)]**		
Behandlingsdose	**Rivaroksaban 2,5 mg 2 ganger daglig i kombinasjon med ASA 100 mg én gang daglig, N = 9152 n (kumulativ risiko %)**	**ASA 100 mg én gang daglig N = 9126 n (kumulativ risiko %)**	**Hazardratio (95 % KI) p-verdi [b)]**
Alvorlig blødning iht. modifiserte ISTH-kriterier	288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	1,70 (1,40;2,05) p < 0,00001
- Blødningsepisoder med dødelig utfall	15 (0,2 %)	10 (0,2 %)	1,49 (0,67;3,33) p = 0,32164
- Symptomatisk blødning i kritiske organer (uten dødelig utfall)	63 (0,9 %)	49 (0,7 %)	1,28 (0,88;1,86) p = 0,19679

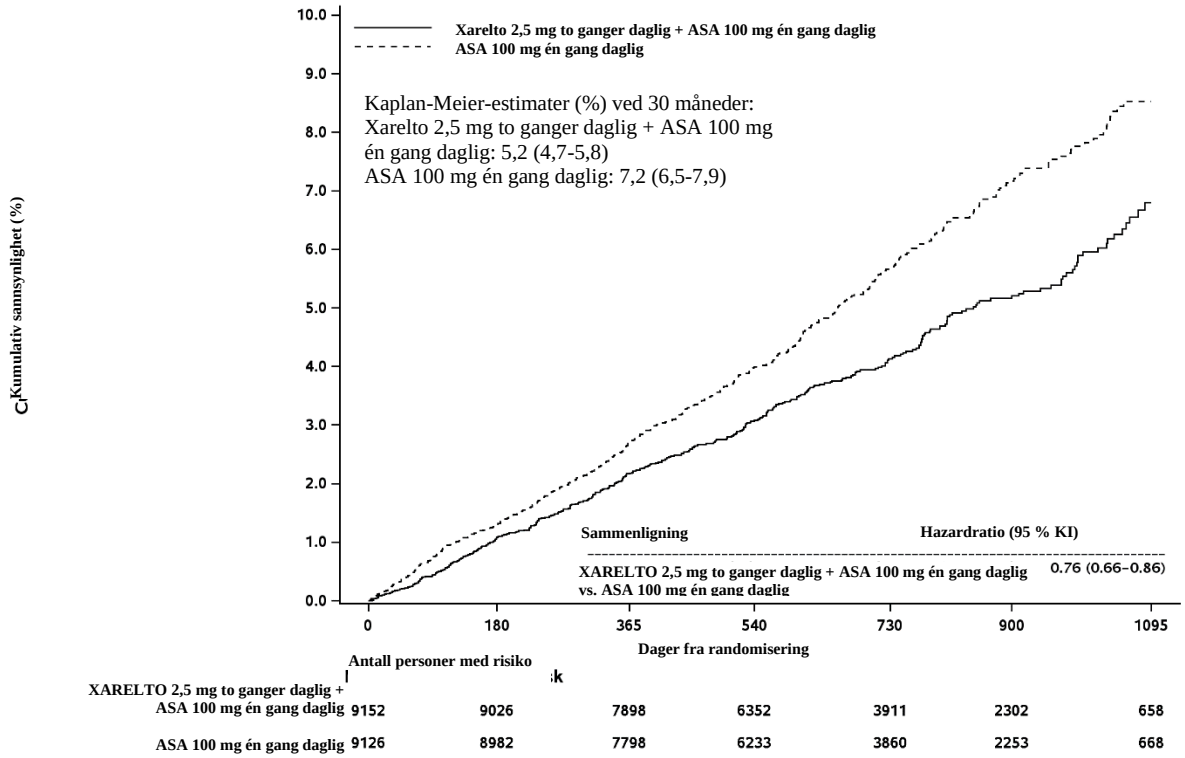
Studiepopulasjon	**Pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom [a)]**		
Behandlingsdose	**Rivaroksaban 2,5 mg 2 ganger daglig i kombinasjon med ASA 100 mg én gang daglig, N = 9152 n (kumulativ risiko %)**	**ASA 100 mg én gang daglig N = 9126 n (kumulativ risiko %)**	**Hazardratio (95 % KI) p-verdi [b)]**
- Blødning på operasjonsstedet som krever ny kirurgi (uten dødelig utfall, ikke i kritiske organer)	10 (0,1 %)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49;3,14) p = 0,65119
- Blødning som fører til sykehusinnleggelse (uten dødelig utfall, ikke i kritiske organer, krever ikke ny kirurgi)	208 (2,9 %)	109 (1,6 %)	1,91 (1,51;2,41) p < 0,00001
- Med overnatting	172 (2,3 %)	90 (1,3 %)	1,91 (1,48;2,46) p < 0,00001
- Uten overnatting	36 (0,5 %)	21 (0,3 %)	1,70 (0,99;2,92) p = 0,04983
Alvorlig gastrointestinal blødning	140 (2,0 %)	65 (1,1 %)	2,15 (1,60;2,89) p < 0,00001
Alvorlig intrakraniell blødning	28 (0,4 %)	24 (0,3 %)	1,16 (0,67;2,00) p = 0,59858

a) "intention-to-treat"-analysesett, primæranalyser

b) vs. ASA 100 mg; Log-Rank p-verdi

KI: konfidensintervall; Kumulativ risiko: kumulativ insidensrisiko (Kaplan-Meier-estimater) ved 30 måneder; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis

Figur 2: Tid til første forekomst av primært endepunkt for effekt (slag, myokardinfarkt, kardiovaskulær død) i COMPASS



KI: konfidensintervall

<u>Pasienter med nylig revaskulariseringsprosedyre i underekstremitet på grunn av symptomatisk perifer arteriesykdom</u>

I den pivotale fase III dobbeltblinde **VOYAGER PAD**-studien ble 6564 pasienter med nylig vellykket revaskulariseringsprosedyre i underekstremitet (kirurgisk eller endovaskulær, inkludert hybridprosedyrer) på grunn av symptomatisk perifer arteriesykdom, randomisert til én av to antitrombotiske behandlingsgrupper: rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig i kombinasjon med ASA 100 mg én gang daglig, eller til ASA 100 mg én gang daglig, i et 1:1-forhold. Pasienter kunne i tillegg få standarddose med klopidogrel én gang daglig i inntil 6 måneder. Målet med studien var å demonstrere effekt og sikkerhet av rivaroksaban pluss ASA til forebygging av myokardinfarkt, iskemiske slag, kardiovaskulær død, akutt iskemi i ekstremitet eller større amputasjon av vaskulær etiologi hos pasienter etter nylige vellykkede prosedyrer for revaskularisering av underekstremiteter på grunn av symptomatisk perifer arteriesykdom. Pasienter i alderen ≥50 år med dokumentert moderat til alvorlig symptomatisk aterosklerotisk perifer arteriesykdom i underekstremiteter, med alle følgende punkter påvist: klinisk (dvs. funksjonsbegrensninger), anatomisk (dvs. bildebehandling av perifer arteriesykdom distalt til ekstern bekkenarterie) og hemodynamisk (ankel-armindeks) [AAI] ≤0,80 eller tå-armindeks [TAI] ≤0,60 for pasienter uten tidligere revaskularisering av ekstremiteter, eller AAI ≤0,85 eller TAI ≤0,65 for pasienter med tidligere historie med revaskularisering av ekstremiteter) ble inkludert. Pasienter med behov for dobbel platehemmende behandling i >6 måneder, eller annen platehemmende behandling enn ASA og klopidogrel, eller oral antikoagulantbehandling, samt pasienter med en historie med intrakraniell blødning, hjerneslag eller TIA, eller pasienter med eGFR <15 ml/min ble ekskludert.

Gjennomsnittlig oppfølgingsvarighet var 24 måneder og maksimal oppfølging var 4,1 år. Gjennomsnittsalderen for de registrerte pasientene var 67 år og 17 % av pasientpopulasjonen var >75 år. Median tid fra indeksrevaskulariseringsprosedyre til studiestart var 5 dager i den totale befolkningen (6 dager etter kirurgi og 4 dager etter endovaskulær revaskularisering inkludert hybridprosedyrer). Totalt sett fikk 53,0 % av pasientene kortvarig grunnleggende behandling med klopidogrel med en median varighet på 31 dager. I henhold til studieprotokoll kunne studiebehandling påbegynnes så snart som mulig, men senest 10 dager etter en vellykket kvalifiserende revaskulariseringsprosedyre og når hemostase var sikret.

Rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig i kombinasjon med ASA 100 mg én gang daglig hadde bedre effekt i reduksjonen av det primære sammensatte endepunktet for myokardinfarkt, iskemiske slag, kardiovaskulær død, akutt iskemi i ekstremiteter og større amputasjon av vaskulær etiologi sammenlignet med ASA alene (se tabell 9). Det primære sikkerhetsresultatet av større blødningstilfeller, klassifisert etter TIMI-kriteriene ble økt hos pasienter behandlet med rivaroksaban og ASA, uten økning i dødelig eller intrakraniell blødning (se tabell 10).
De sekundære endepunktene for effekt ble testet i en forhåndsspesifisert, hierarkisk rekkefølge (se tabell 9).

Tabell 9: Effektresultater fra fase III VOYAGER PAD

Studiepopulasjon	**Pasienter med nylig revaskulariseringsprosedyre i underekstremitet på grunn av symptomatisk perifer arteriesykdom [a)]**		
Behandlingsdose	**Rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig i kombinasjon med ASA 100 mg én gang daglig N=3286 n (kumulativ risiko %)[c)]**	**ASA 100 mg én gang daglig N=3278 n (kumulativ risiko %)[c)]**	**Hazardratio (95 % KI) [d)]**
Primært endepunkt for effekt[b)]	**508 (15,5 %)**	**584 (17,8 %)**	**0,85 (0,76; 0,96) p = 0,0043 [e)]***
- Myokardinfarkt	131 (4,0 %)	148 (4,5 %)	0,88 (0,70;1,12)
- Iskemisk slag	71 (2,2 %)	82 (2,5 %)	0,87 (0,63;1,19)
- Kardiovaskulær død	199 (6,1 %)	174 (5,3 %)	1,14 (0,93;1,40)
- Akutt iskemi i ekstremitet[f)]	155 (4,7 %)	227 (6,9 %)	0,67 (0,55;0,82)
- Større amputasjon av vaskulær etiologi	103 (3,1 %)	115 (3,5 %)	0,89 (0,68;1,16)
Sekundært endepunkt for effekt			
Uplanlagt revaskularisering av indeks-ekstremitet for tilbakevendende iskemi i ekstremitet	584 (17,8 %)	655 (20,0 %)	0,88 (0,79;0,99) p = 0,0140 [e)]*
Sykehusinnleggelse av koronar eller perifer årsak (enhver underekstremitet) av trombotisk art	262 (8,0 %)	356 (10,9 %)	0,72 (0,62;0,85) p < 0,0001 [e)]*
Alle dødsårsaker	321 (9,8 %)	297 (9,1 %)	1,08 (0,92;1,27)
VTE	25 (0,8 %)	41 (1,3 %)	0,61 (0,37;1,00)

[a)] "intention-to-treat"-analysesett, primæranalyser; evaluert av en uavhengig klinisk evalueringskomité
[b)] sammensatt av myokardinfarkt, iskemisk slag, kardiovaskulær død (kardiovaskulær død og ukjent dødsårsak), akutt iskemi i ektremitet og større amputasjon av vaskulær etiologi
[c)] kun den første forekomsten av utfallshendelsen under analyse innenfor datarammen for et emne blir vurdert
[d)] HR (95 % KI) er basert på Cox proporsjonal hasardmodell stratifisert etter prosedyretype og bruk av klopidogrel med behandling som eneste kovariat.
[e)] Ensidig p-verdi er basert på log-rank-test stratifisert etter fremgangsmåte og bruk av klopidogrel med behandling som faktor.
[f)] akutt iskemi i ekstremitet er definert som plutselig signifikant forverring av perfusjon i ekstremitet, enten med nytt pulsunderskudd eller som krever terapeutisk intervensjon (dvs. trombolyse eller trombektomi, eller presserende revaskularisering), og som fører til sykehusinnleggelse
* Reduksjonen i effektutfallet var statistisk overlegent.
KI: konfidensintervall

Tabell 10: Sikkerhetsresultater fra fase III VOYAGER PAD

Studiepopulasjon	**Pasienter med nylig revaskulariseringsprosedyre i underekstremitet på grunn av symptomatisk perifer arteriesykdom** [a)]		
Behandlingsdose	**Rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig i kombinasjon med ASA 100 mg én gang daglig N=3256 n (kumulativ risiko %)**[b)]	**ASA 100 mg én gang daglig N=3248 n (kumulativ risiko %)**[b)]	**Hazardratio (95 % KI)** [c)] **p-verdi** [d)]
Større blødningstilfelle, klassifisert etter TIMI-kriteriene (CABG / ikke-CABG)	62 (1,9 %)	44 (1,4 %)	1.43 (0,97;2,10) p = 0,0695
- Blødning med dødelig utfall	6 (0,2 %)	6 (0,2 %)	1,02 (0,33;3,15)
- Intrakraniell blødning	13 (0,4 %)	17 (0,5 %)	0,78 (0,38;1,61)
- Synlig blødning forbundet med fall i Hb ≥5 g/dl / Hct ≥15 %	46 (1,4 %)	24 (0,7 %)	1,94 (1,18;3,17)
Alvorlig blødning iht. ISTH-kriterier	140 (4,3%)	100 (3,1 %)	1,42 (1,10;1,84) p = 0.0068
- Blødning med dødelig utfall	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-alvorlig blødning	246 (7,6 %)	139 (4,3 %)	1,81 (1,47;2,23)

[a)] Sikkerhetsanalysesett (alle randomiserte forsøkspersoner med minst én dose studielegemiddel), ICAC: Uavhengig klinisk evalueringskomité

[b)] n = antall personer med episoder, N = antall personer med risiko, % = 100 * n / N, n / 100 p-år = forholdet mellom antall personer med episoder/kumulativ risiko-tid

[c)] HR (95 % KI) er basert på Cox proporsjonal hasardmodell stratifisert etter prosedyretype og bruk av klopidogrel med behandling som eneste kovariat

[d)] Tosidig p-verdi er basert på log-rank-test stratifisert etter fremgangsmåte og bruk av klopidogrel med behandling som en faktor

Pasienter med koronar arteriesykdom og hjertesvikt

5022 pasienter med hjertesvikt og signifikant koronar arteriesykdom etter sykehusinnleggelse på grunn av dekompensert hjertesvikt ble inkludert i **COMMANDER HF**-studien. Pasientene ble tilfeldig fordelt til én av følgende to behandlingsgrupper: henholdsvis rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig (N=2507) eller tilsvarende placebo (N=2515). Total median varighet av studien var 504 dager.

Pasientene måtte ha hatt symptomatisk hjertesvikt i minst 3 måneder og venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) på ≤40 % innen ett år etter inkludering i studien. Ved baseline var median ejeksjonsfraksjon 34 % (IQR: 28 %-38 %) og 53 % av pasientene hadde NYHA klasse III eller IV.

Den primære effektanalysen (dvs. sammensatt av dødelighet uansett årsak, myokardinfarkt eller slag) viste ingen signifikant forskjell mellom gruppen som fikk rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig og placebogruppen med HR=0,94 (95 % KI 0,84 – 1,05), p=0,270. For dødelighet uansett årsak var det ingen forskjell mellom rivaroksaban og placebo med hensyn til antall hendelser (hendelsesrate per 100 pasientår; 11,41 vs. 11,63, HR: 0,98; 95 % KI: 0,87 til 1,10; p=0,743). Hendelselsesratene for myokardinfarkt per 100 pasientår (rivaroksaban vs placebo) var 2,08 vs 2,52 (HR 0,83; 95 % KI: 0,63 til 1,08; p=0,165) og for slag var hendelsesratene per 100 pasientår 1,08 vs 1,62 (HR: 0,66; 95 % KI: 0,47 til 0,95; p=0,023). Det viktigste resultatet med hensyn til sikkerhet (dvs. sammensatt av fatal blødning eller blødning inn i et kritisk

kroppshulrom med potensial for varig funksjonsnedsettelse), forekom hos 18 (0,7 %) pasienter i behandlingsgruppen med rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig og hos 23 (0,9 %) pasienter i placebogruppen, henholdsvis (HR=0,80; 95 % KI 0,43 – 1,49; p=0,484). Det var en statistisk signifikant økning i henhold til ISTH for større blødninger i rivaroksabangruppen sammenlignet med placebo (hendelsesrate per 100 pasientår: 2,04 vs 1,21, HR 1,68; 95 % KI: 1,18 til 2,39; p=0,003).
Hos pasienter med mild og moderat hjertesvikt, var behandlingseffektene for denne undergruppen i COMPASS-studien tilsvarende behandlingseffektene for hele studiepopulasjonen (se avsnittet «Koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom»).

Pasienter med høy risiko for trippel-positiv antifosfolipidsyndrom
I en forskerfinansiert, randomisert, åpen, multisenterstudie med blindet endepunktsvurdering, ble rivaroksaban sammenlignet med warfarin hos pasienter med tidligere trombose, diagnostisert med antiforsfolipidsyndrom og med høy risiko for tromboemboliske hendelser (positive for alle 3 antifosfolipidtester: lupus antikoagulant, antikardiolipin antistoffer, og anti-beta 2-glykoprotein I antistoffer). Studien ble avsluttet tidlig etter registrering av 120 pasienter, som følge av overflødige hendelser hos pasientene i rivaroksaban-armen. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 569 dager. 59 pasienter var randomisert til 20 mg rivaroksaban (15 mg hos pasienter med kreatinin clearance (CrCl) <50 ml/min) og 61 pasienter til warfarin (INR 2,0-3,0). Tromboemboliske hendelser forekom hos 12% av pasientene randomisert til rivaroksaban (4 iskemiske slag og 3 hjerteinfarkt). Ingen hendelser var rapportert hos pasienter randomisert til warfarin. Alvorlige blødninger oppstod hos 4 pasienter (7 %) i rivaroksabangruppen og hos 2 pasienter (3 %) i warfaringruppen.

Pediatrisk populasjon
Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Xarelto i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved forebygging av tromboemboliske hendelser (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Rivaroksaban absorberes raskt med maksimumskonsentrasjoner (C_{max}) 2-4 timer etter tablettinntak.
Oral absorpsjon av rivaroksaban er nesten fullstendig og oral biotilgjengelighet er høy (80-100 %) for tablettdosen på 2,5 mg og 10 mg, uavhengig av om dosen tas på fastende eller ikke-fastende mage. Matinntak påvirker ikke AUC eller C_{max} ved dosen 2,5 mg og 10 mg rivaroksaban. Rivaroksaban tabletter på 2,5 mg og 10 mg kan tas med eller uten mat.
Rivaroksabans farmakokinetikk er nærmest lineær opp til ca. 15 mg én gang daglig. Ved høyere doser rivaroksaban vises en oppløsningsbegrenset absorpsjon med nedsatt biotilgjengelighet og redusert absorpsjonshastighet ved økt dose. Dette er mer tydelig ved faste enn etter matinntak. Variasjonen i rivaroksabans farmakokinetikk er moderat med interindividuell variasjon (CV %) i området 30-40 %.
Absorpsjon av rivaroksaban er avhengig av hvor i gastrointestinaltrakten det frigjøres. Sammenlignet med tabletter sees en reduksjon i AUC og C_{max} på henholdsvis 29 % og 56 % når rivaroksaban granulat frigjøres i proksimal tynntarm. Eksponeringen er ytterligere redusert når rivaroksaban frigjøres i distal tynntarm eller i oppadstigende tykktarm. Administrering av rivaroksaban utenfor magesekken bør derfor unngås da dette kan føre til redusert absorpsjon og tilsvarende redusert eksponering for rivaroksaban.
Biotilgjengelighet (AUC og C_{max}) for 20 mg rivaroksaban administrert oralt som en hel tablett er tilsvarende som for en knust tablett blandet i eplepuré, eller løst opp i vann og administrert via magesonde etterfulgt av et flytende måltid. Ut fra den forutsigbare, doseproposjonale farmakokinetiske profilen for rivaroksaban gjelder sannsynligvis resultatene for biotilgjengelighet i denne studien også for lavere rivaroksabandoser.

Distribusjon
Bindingen til plasmaproteiner hos menneske er høy, ca. 92-95 %, der det meste er bundet til serumalbumin. Distribusjonsvolumet er moderat, V_{ss} er ca. 50 liter.

Biotransformasjon og eliminasjon
Ca. 2/3 av rivaroksabandosen gjennomgår metabolsk nedbrytning, der halvparten utskilles renalt og den andre halvparten utskilles via fæces. Den siste 1/3 av administrert dose gjennomgår direkte renal utskillelse i form av uforandret virkestoff i urinen, hovedsakelig via aktiv renal sekresjon.

Rivaroksaban metaboliseres via CYP3A4, CYP2J2 og CYP-uavhengige mekanismer. Oksidativ nedbryting av morfolinondelen og hydrolyse av amidbindingene er de viktigste biotransformasjonsstedene. Basert på *in vitro*-undersøkelser er rivaroksaban et substrat for transportproteinene P-gp (P-glykoprotein) og Bcrp (brystkreftresistensprotein).
Uforandret rivaroksaban er den viktigste komponenten i humant plasma, uten hovedmetabolitter eller aktive sirkulerende metabolitter til stede. Med en systemisk clearance på ca. 10 liter/time kan rivaroksaban klassifiseres som en forbindelse med lav clearance. Etter intravenøs tilførsel av en 1 mg dose er eliminasjonshalveringstiden ca. 4,5 timer. Etter oral tilførsel blir eliminasjonen begrenset av absorpsjonshastigheten. Eliminasjon av rivaroksaban fra plasma skjer med en terminal halveringstid på 5-9 timer hos unge personer og med en terminal halveringstid på 11-13 timer hos eldre.

Spesielle populasjoner
Kjønn
Det var ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikk og farmakodynamikk mellom mannlige og kvinnelige pasienter.

Eldre
Eldre pasienter hadde høyere plasmakonsentrasjon enn yngre, med gjennomsnittlige AUC-verdier som var ca. 1,5 ganger høyere, hovedsakelig på grunn av redusert (tilsynelatende) total og renal clearance. Ingen dosejustering er nødvendig.

Forskjellige vektkategorier
Svært høy eller svært lav kroppsvekt (<50 kg eller >120 kg) påvirket bare i liten grad plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban (under 25 %). Ingen dosejustering er nødvendig.

Interetniske forskjeller
Det er ikke sett klinisk relevante interetniske forskjeller mellom hvite, afroamerikanere, latinamerikanske, japanske eller kinesiske pasienter når det gjelder rivaroksabans farmakokinetikk og farmakodynamikk.

Nedsatt leverfunksjon
Hos cirrhotiske pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (klassifisert som Child Pugh A) var det kun mindre endringer i rivaroksabans farmakokinetikk (gjennomsnittlig økning i rivaroksabans AUC på 1,2 ganger). Dette var nesten sammenlignbart med den friske kontrollgruppen. Hos cirrhotiske pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (klassifisert som Child Pugh B), var det en signifikant økning i rivaroksabans gjennomsnittlige AUC på 2,3 ganger sammenlignet med friske frivillige. AUC for ubundet rivaroksaban var økt 2,6 ganger. Disse pasientene hadde også redusert renal utskillelse av rivaroksaban, tilsvarende som hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Det foreligger ingen data fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.
Hemmingen av faktor Xa-aktivitet var økt med en faktor på 2,6 hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske frivillige. Forlengelse av PT var økt på lignende måte med en faktor på 2,1. Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon var mer følsomme for rivaroksaban, noe som resulterte i en brattere kurve i forholdet PK/PD mellom konsentrasjon og PT.
Rivaroksaban er kontraindisert hos pasienter med leversykdom med mulig koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkludert cirrhotiske pasienter med Child Pugh B og C (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon
Det var en økning i rivaroksabannivået som korrelerte med den nedsatte nyrefunksjonen målt ved kreatininclearance. Hos personer med lett (kreatininclearance 50-80 ml/minutt), moderat (kreatininclearance 30-49 ml/minutt) og alvorlig (kreatininclearance 15-29 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon var plasmakonsentrasjonene av rivaroksaban (AUC) økt henholdsvis 1,4, 1,5 og 1,6 ganger. Tilsvarende økninger i farmakodynamiske effekter var mer uttalte. Hos personer med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon var den generelle hemmingen av faktor Xa-aktivitet økt med en faktor på henholdsvis 1,5, 1,9 og 2,0 sammenlignet med friske frivillige. Forlengelsen av PT var tilsvarende økt med en faktor på henholdsvis 1,3, 2,2 og 2,4. Det foreligger ingen data fra pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt. På grunn av den høye plasmaproteinbindingen er rivaroksaban antagelig ikke dialyserbart.
Bruk hos pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt anbefales ikke. Rivaroksaban skal brukes med forsiktighet hos pasienter med kreatininclearance 15-29 ml/minutt (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske data hos pasienter
Hos pasienter med akutt koronarsyndrom, som fikk 2,5 mg rivaroksaban to ganger daglig til forebygging av aterotrombotiske hendelser, var den geometriske gjennomsnittskonsentrasjonen (90 % prediksjonsintervall) ved 2-4 timer og ved ca. 12 timer etter dosering (som tilsvarer cirka maksimum- og minimumskonsentrasjoner i doseringsintervallet) henholdsvis 47 (13-123) og 9,2 (4,4-18) mikrogram/liter.

Forholdet farmakokinetikk/farmakodynamikk
Det farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) forholdet mellom rivaroksabans plasmakonsentrasjon og ulike farmakodynamiske endepunkter (faktor Xa-hemming, PT, aPTT, HepTest) har vært undersøkt etter administrering av ulike doser (5-30 mg to ganger daglig). Forholdet mellom rivaroksabankonsentrasjonen og faktor Xa-aktiviteten ble best beskrevet ved en E_{max}-modell. For PT beskrev vanligvis den lineære modellen dataene bedre. Avhengig av hvilke PT-reagenser som ble benyttet, varierte hellingsgraden betydelig. Når Neoplastin PT ble brukt var baseline for PT ca. 13 sekunder og hellingsgraden var rundt 3-4 sekunder/(100 mikrogram/liter). Resultatet av PK/PD analysen i fase II og III var sammenfallende med data fra friske frivillige.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt er ikke fastslått for indikasjonene akutt koronarsyndrom og koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom for barn og ungdom opptil 18 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkeltdose, fototoksisitet, gentoksisitet, karsinogenitet og juvenil toksisitet.
Effekter sett ved toksisitetstester ved gjentatt dosering skyldes i hovedsak overdreven farmakodynamisk aktivitet av rivaroksaban. Hos rotte ble det sett økte IgG og IgA plasmanivåer ved klinisk relevante eksponeringsnivåer.
Det ble ikke sett effekter på fertilitet hos hann- eller hunnrotter. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter relatert til rivaroksabans farmakologiske virkningsmekanisme (det vil si blødningskomplikasjoner). Embryo-føtal toksisitet (post-implantasjonstap, retardert/progressiv bendannelse, multiple svakt fargede leverflekker) og en økt forekomst av vanlige misdannelser så vel som placentale forandringer er sett ved klinisk relevante plasmakonsentrasjoner. I de pre- og postnatale studiene hos rotte ble det sett redusert overlevelse for avkom ved doser som var toksiske for mordyret.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:
Cellulose, mikrokrystallinsk
Krysskarmellosenatrium
Laktosemonohydrat
Hypromellose (2910)
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:
Makrogol (3350)
Hypromellose (2910)
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, gult (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

Knuste tabletter
Knuste rivaroksabantabletter er stabile i vann og i eplepuré i opptil 4 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Esker inneholder 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 eller 196 filmdrasjerte tabletter i blistere av PP/aluminiumsfolie.
Esker inneholder 10 x 1 eller 100 x 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblistere av PP/aluminiumsfolie.
Multipakninger inneholder 10 pakninger med 10 x 1 (100) filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblistere av PP/aluminiumsfolie.
Esker inneholder 14 filmdrasjerte tabletter i blistere av PVC/PVDC/aluminiumsfolie.
HDPE-boks med skrulokk av PP inneholder 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Knuste tabletter
Rivaroksabantabletter kan knuses og suspenderes i 50 ml vann og administreres via nasogastrisk sonde eller magesonde etter å ha bekreftet gastrisk plassering av sonden. Etterpå bør sonden skylles med vann. Siden rivaroksabanabsorbsjon er avhengig av hvor virkestoffet frigjøres, skal administrering av rivaroksaban distalt for magen unngås, da dette kan føre til redusert absorbsjon og dermed redusert eksponering for virkestoffet. Enteral mating er ikke nødvendig umiddelbart etter administrering av tablettene på 2,5 mg.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. september 2008
Dato for siste fornyelse: 22. mai 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu/.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 10 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg rivaroksaban.

Hjelpestoff med kjent effekt
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 26,51 mg laktose (som monohydrat), se pkt. 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Lyserøde, runde, bikonvekse tabletter (diameter 6 mm, krumningsradius 9 mm) merket med BAYER-korset på den ene siden og "10" og en trekant på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Forebyggelse av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi.

Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne. (For LE-pasienter som er hemodynamisk ustabile, se pkt. 4.4.)

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi
Anbefalt dose er 10 mg rivaroksaban oralt én gang daglig. Initialdosen skal gis 6 til 10 timer etter det kirurgiske inngrepet, forutsatt at hemostase er etablert.

Behandlingens varighet bestemmes av pasientens individuelle risiko for venøs tromboembolisme avhengig av type ortopedisk inngrep som er utført.
- For pasienter som gjennomgår større hofteleddskirurgi, bør behandlingen vare i 5 uker.
- For pasienter som gjennomgår større kneleddskirurgi, bør behandlingen vare i 2 uker.

Hvis pasienten glemmer en dose, skal Xarelto tas umiddelbart, og neste dag fortsetter man som før med én daglig dose.

Behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE
Anbefalt dose ved oppstart av behandling av akutt DVT eller LE er 15 mg to ganger daglig de første 3 ukene, deretter 20 mg én gang daglig ved fortsatt behandling og forebygging av tilbakevendende DVT og LE.

Kort behandlingsvarighet (minst 3 måneder) bør vurderes hos pasienter med DVT eller LE som fremkalles av alvorlige forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig stor operasjon eller traume). Lengre behandlingsvarighet bør vurderes hos pasienter hvor DVT eller LE ikke har sammenheng med alvorlige, forbigående risikofaktorer, DVT eller LE uten utløsende faktorer eller en historie med tilbakevendende DVT eller LE.

Når forlenget forebygging av tilbakevendende DVT og LE er indisert (etter fullføring av minst 6 måneders behandling for DVT eller LE), er anbefalt dose 10 mg én gang daglig. Hos pasienter hvor risikoen for tilbakevendende DVT eller LE er ansett som høy, f.eks. hos de med kompliserte komorbiditeter eller som har utviklet tilbakevendende DVT eller LE ved forlenget forebygging med Xarelto 10 mg én gang daglig, bør en dose på Xarelto 20 mg én gang daglig vurderes.

Behandlingsvarighet og valg av dose bør bestemmes individuelt etter nøye vurdering av behandlingens nytte veid mot risiko for blødninger (se pkt. 4.4).

	Tidsperiode	Doseringsplan	Total daglig dose
Behandling og forebygging av tilbakevendende DVT og LE	Dag 1-21	15 mg to ganger daglig	30 mg
	Fra og med dag 22	20 mg én gang daglig	20 mg
Forebygging av tilbakevendende DVT og LE	Etter fullføring av minst 6 måneders behandling for DVT eller LE	10 mg én gang daglig eller 20 mg én gang daglig	10 mg eller 20 mg

For å lette overgangen fra dosering med 15 mg til 20 mg etter dag 21, finnes det en 4-ukers startpakning med Xarelto til behandling av DVT/LE.

Dersom en dose glemmes i fasen med 15 mg to ganger daglig (dag 1-21) bør pasienten ta Xarelto umiddelbart for å sikre inntaket på 30 mg Xarelto per dag. I dette tilfellet kan to 15 mg tabletter tas samtidig. Neste dag bør pasienten fortsette som anbefalt med 15 mg to ganger daglig.

Dersom en dose glemmes i fasen med administrering én gang daglig bør pasienten ta Xarelto umiddelbart, og neste dag fortsette som anbefalt med én daglig dose. Dobbel dose skal ikke tas i løpet av én og samme dag som erstatning for en glemt dose.

Overgang fra vitamin K-antagonister (VKA) til Xarelto
Ved behandling av DVT, LE og forebyggende behandling av tilbakefall bør VKA-behandling avbrytes og behandling med Xarelto startes opp når INR er ≤2,5.

Det er falsk økning i INR-verdiene (International Normalised Ratio) etter inntak av Xarelto, når pasienter går over fra VKA til Xarelto. INR er ikke egnet til å måle antikoagulerende aktivitet for Xarelto og bør derfor ikke brukes (se pkt. 4.5).

Overgang fra Xarelto til vitamin K-antagonister (VKA)
Ved overgang fra Xarelto til VKA kan utilstrekkelig antikoagulering oppstå. Vedvarende tilstrekkelig antikoagulering bør sikres ved enhver overføring til en alternativ antikoagulant. Merk at Xarelto kan bidra til økt INR.
Ved overgang fra Xarelto til VKA, bør VKA gis samtidig inntil INR er ≥2,0. I de første to dagene i overgangsperioden bør standard initiell VKA-dosering benyttes, etterfulgt av VKA-dosering i henhold til INR-testing. Mens pasientene bruker både Xarelto og VKA bør INR ikke testes før det har gått minst 24 timer siden forrige dose, men før neste dose med Xarelto. Så snart Xarelto er seponert kan pålitelig INR-testing tidligst utføres 24 timer etter den siste dosen (se pkt. 4.5 og 5.2)

Overgang fra parenterale antikoagulanter til Xarelto
Hos pasienter som samtidig får en parenteral antikoagulant, seponeres den parenterale antikoagulanten og Xarelto gis 0-2 timer før den neste planlagte dosen av det parenterale legemidlet (f.eks. lavmolekylært heparin) skulle vært gitt, eller når et kontinuerlig administrert parenteralt legemiddel seponeres (f.eks. intravenøst ufraksjonert heparin).

Overgang fra Xarelto til parenterale antikoagulanter
Gi den første dosen med parenteral antikoagulant når neste dose med Xarelto skulle vært gitt.

Spesielle populasjoner
Nedsatt nyrefunksjon
Begrensede kliniske data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-29 ml/minutt) indikerer at plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban er signifikant forhøyet. Xarelto skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Bruk hos pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

- For forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi, er ingen dosejustering nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 ml/minutt) eller moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-49 ml/minutt) (se pkt. 5.2).

- For behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE, er ingen dosejustering av den anbefalte dosen nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 ml/minutt) (se pkt. 5.2).
  Hos pasienter med moderat (kreatininclearance 30-49 ml/minutt) eller alvorlig (kreatininclearance 15-29 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon: pasienter bør behandles med 15 mg to ganger daglig i de 3 første ukene. Deretter, når anbefalt dose er 20 mg én gang daglig, skal en dosereduksjon fra 20 mg én gang daglig til 15 mg én gang daglig vurderes dersom pasientens antatte blødningsrisiko er høyere enn risikoen for tilbakevendende DVT og LE. Anbefalingen om bruk av 15 mg er basert på farmakokinetisk modellering og er ikke undersøkt ved disse kliniske forholdene (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2).
  Når den anbefalte dosen er 10 mg én gang daglig, er ingen dosejustering av den anbefalte dosen nødvendig.

Nedsatt leverfunksjon
Xarelto er kontraindisert hos pasienter med leversykdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkludert cirrhosepasienter med Child Pugh B og C (se pkt. 4.3 og 5.2).

Eldre
Ingen dosejustering (se pkt. 5.2)

Kroppsvekt
Ingen dosejustering (se pkt. 5.2)

Kjønn
Ingen dosejustering (se pkt. 5.2)

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av Xarelto 10 mg tabletter hos barn i alderen 0 til 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data. Xarelto 10 mg tabletter anbefales derfor ikke til barn under 18 år.

Administrasjonsmåte
Xarelto er til oral bruk.
Tablettene kan tas med eller uten mat (se pkt. 4.5 og 5.2).

Knuste tabletter
Til pasienter som ikke kan svelge hele tabletter, kan Xarelto-tabletten knuses og blandes med vann eller eplepuré umiddelbart før bruk og administreres oralt.
Den knuste tabletten kan også gis via magesonde (se pkt. 5.2 og 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktiv klinisk signifikant blødning.

Lesjoner eller tilstander, dersom dette anses å være en betydelig risiko for alvorlig blødning. Dette kan omfatte nåværende eller nylig gastrointestinal ulcussykdom, eksisterende ondartede svulster med høy risiko for blødning, nylig skade i hjerne eller ryggrad, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, ryggrad eller øyeregion, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliter.

Samtidig behandling med alle andre antikoagulanter, f.eks. ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinuks etc.), orale antikoagulanter (warfarin, dabigatraneteksilat, apixaban etc.), unntatt i spesielle tilfeller ved bytte av antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 4.2) eller når ufraksjonert heparin administreres i doser som er nødvendig for å holde sentralt vene- eller arteriekateter åpent (se pkt. 4.5).

Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkludert cirrhosepasienter med Child Pugh B og C (se pkt. 5.2).

Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Klinisk overvåking i tråd med praksis for antikoagulasjon er anbefalt gjennom hele behandlingsperioden.

Blødningsrisiko
Som for andre antikoagulantia, skal pasienter som bruker Xarelto observeres nøye for tegn på blødning. Det er anbefalt å bruke det med forsiktighet ved tilstander med økt risiko for blødning. Administrering av Xarelto skal avbrytes dersom det oppstår alvorlig blødning (se pkt. 4.9).

I de kliniske studiene ble blødninger i slimhinner (dvs. epistaksis, gingival-, gastrointestinal-, og urogenitalblødninger, inkludert unormale vaginalblødninger eller økte menstruasjonsblødninger) og anemi sett hyppigere under langtidsbehandling med rivaroksaban sammenlignet med VKA-behandling. I tillegg til egnet klinisk overvåking kan derfor laboratorietester av hemoglobin/hematokrit være nyttig for å oppdage skjulte blødninger og fastslå klinisk relevans av synlige blødninger, der dette anses som hensiktsmessig.

Flere undergrupper av pasienter, som beskrevet nedenfor, har økt blødningsrisiko. Disse pasientene må overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på blødningskomplikasjoner og anemi etter at behandlingen er startet (pkt. 4.8). Hos pasienter som får Xarelto for forebygging av VTE etter elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi, kan dette gjøres ved regelmessig klinisk undersøkelse av pasientene, nøye observasjon av operasjonssåret med ev. drenasje og regelmessig måling av hemoglobin.
Uforklarlige fall i hemoglobinnivået eller blodtrykket må undersøkes med tanke på å lokalisere blødningen.

Selv om behandling med rivaroksaban ikke krever rutinemessig overvåking av eksponering, kan rivaroksabannivåer målt ved hjelp av kalibrerte kvantitative anti-faktor Xa-tester være nyttige i unntakstilfeller der kunnskap om rivaroksabaneksponering kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser, f.eks. ved overdosering og hastekirurgi (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon
Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt) kan plasmanivået av rivaroksaban være signifikant forhøyet (gjennomsnittlig 1,6 ganger), noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Xarelto må brukes med forsiktighet hos pasienter med kreatininclearance 15-29 ml/minutt. Bruk hos pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt anbefales ikke (se pkt. 4.2 og 5.2).
Xarelto må brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-49 ml/minutt) som samtidig får andre legemidler som gir økning i plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban (se pkt. 4.5).

Interaksjon med andre legemidler
Xarelto anbefales ikke brukt hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med azolantimykotika (som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) eller HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir). Disse virkestoffene er kraftige hemmere av både CYP3A4 og P-gp og kan derfor føre til en klinisk relevant økning (gjennomsnittlig 2,6 ganger) i plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban, og dermed økt blødningsrisiko (se pkt. 4.5).

Det må utvises forsiktighet ved samtidig behandling med legemidler som påvirker hemostasen, f.eks. ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), acetylsalisylsyre (ASA) og blodplateaggregasjonshemmere eller selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI). Til pasienter med risiko for ulcerøs gastrointestinal sykdom kan passende profylaktisk behandling vurderes (se pkt. 4.5).

Andre risikofaktorer for blødning
Som med andre antitrombotiske midler er rivaroksaban ikke anbefalt hos pasienter med økt blødningsrisiko, f.eks. ved:
- kongenitale eller ervervede blødningsforstyrrelser
- ukontrollert, alvorlig arteriell hypertensjon
- annen gastrointestinal sykdom utenom aktiv ulcerasjon som potensielt kan føre til blødningskomplikasjoner (f.eks. inflammatorisk tarmsykdom, øsofagitt, gastritt og gastroøsofageal reflukssykdom)
- vaskulær retinopati
- bronkiektasi eller tidligere blødning i lungene.

Pasienter med kreft
Pasienter med ondartet sykdom kan samtidig ha høyere risiko for blødning og trombose. Den individuelle fordelen med antitrombotisk behandling bør veies opp mot risiko for blødning hos pasienter med aktiv kreft, avhengig av tumorplassering, antineoplastisk behandling og sykdomsstadium. Tumorer i mage-tarmkanalen eller urogenitalsystemet har vært assosiert med en økt risiko for blødning under behandling med rivaroksaban.
Hos pasienter med ondartede neoplasmer med høy risiko for blødning er bruk av rivaroksaban kontraindisert (se pkt. 4.3).

Pasienter med kunstige klaffer
Rivaroksaban skal ikke brukes som tromboseprofylakse hos pasienter som nylig har fått utført kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVR). Sikkerhet og effekt av Xarelto er ikke undersøkt hos pasienter med kunstige hjerteklaffer. Det finnes derfor ingen data som støtter at Xarelto gir tilstrekkelig antikoagulasjon hos denne pasientpopulasjonen. Behandling med Xarelto anbefales derfor ikke til disse pasientene.

Pasienter med antifosfolipid syndrom
Direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK) inkludert rivaroksaban er ikke anbefalt hos pasienter med tidligere trombose som er diagnostisert med antifosfolipidsyndrom. Dette gjelder særlig pasienter som er trippel-positive (for lupus antikoagulant, antikardiolipin antistoffer, og anti-beta 2-glykoprotein I antistoffer). Behandling med DOAKer kan være assosiert med økt forekomst av tilbakevendende trombotiske hendelser, sammenlignet med behandling med vitamin K-antagonister.

Hoftefrakturkirurgi
Effekt og sikkerhet av rivaroksaban er ikke undersøkt i kliniske intervensjonsstudier hos pasienter som gjennomgår hoftefrakturkirurgi.

LE-pasienter som er hemodynamisk ustabile eller pasienter som trenger trombolyse eller lungeembolektomi
Xarelto er ikke anbefalt som et alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile eller som kan få trombolyse eller lungeembolektomi, da sikkerhet og effekt for Xarelto ikke er fastslått ved slike kliniske tilstander.

Spinal-/epiduralanestesi eller -punksjon
Når nevroaksial anestesi (spinal-/epiduralanestesi) eller spinal-/epiduralpunksjon brukes, har pasienter som behandles med antitrombotiske midler til forebygging av tromboemboliske komplikasjoner, risiko for å utvikle epiduralt eller spinalt hematom som kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Risikoen for slike hendelser kan øke ved postoperativ bruk av inneliggende epiduralkatetre eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen. Risikoen kan også øke ved traumatisk eller gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasientene må overvåkes hyppig med tanke på tegn og symptomer på nedsatt nevrologisk funksjon (f.eks. nummenhet eller svakhet i bena, tarm- eller blæredysfunksjon). Ved nevrologisk utfall er rask diagnostisering og behandling nødvendig. Før nevroaksial intervensjon må legen veie de potensielle fordelene opp mot risiko hos antikoagulerte pasienter og hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse.
For å redusere mulig risiko for blødninger som er forbundet med samtidig bruk av rivaroksaban og nevroaksial anestesi (epidural/spinal) eller spinalpunksjon, bør det tas hensyn til den farmakokinetiske profilen for rivaroksaban. Innsetting og uttak av et epiduralkateter eller lumbalpunksjon utføres helst når antikogulanteffekten for rivaroksaban er beregnet å være lav (se pkt. 5.2).
Det bør gå minst 18 timer etter siste administrering av rivaroksaban før et epiduralkateter fjernes. Etter at kateteret er fjernet, bør det gå minst 6 timer før administrering av den neste rivaroksabandosen.
Ved traumatisk punksjon må administrering av rivaroksaban utsettes i 24 timer.

Doseringsanbefalinger før og etter invasive prosedyrer og kirurgiske inngrep som ikke er elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi
Dersom det er behov for en invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep bør behandlingen med Xarelto 10 mg avbrytes minst 24 timer før inngrepet, dersom dette er mulig og basert på en klinisk vurdering av legen. Dersom inngrepet ikke kan utsettes, skal økt blødningsrisiko vurderes mot behovet for rask utførelse av inngrepet.
Xarelto bør gjenopptas så snart som mulig etter den invasive prosedyren eller det kirurgiske inngrepet, dersom den kliniske situasjonen tillater dette og tilstrekkelig hemostase er etablert, noe som bestemmes av behandlende lege (se pkt. 5.2).

Eldre pasienter
Blødningsrisiko kan øke med økende alder (se pkt. 5.2).

Hudreaksjoner
Alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom) er rapportert etter markedsføring i forbindelse med bruk av rivaroksaban (se pkt. 4.8). Pasientene ser ut til å ha høyest risiko for å få disse reaksjonene tidlig i behandlingen: I de fleste tilfellene oppstår reaksjonene i løpet av de første ukene med behandling. Rivaroksaban bør seponeres umiddelbart ved tegn på alvorlig hudutslett (f.eks. utslett som sprer seg, hissig utslett og/eller blemmer), eller andre tegn på overfølsomhet som oppstår sammen med lesjoner på slimhinnene.

Informasjon om hjelpestoffer
Xarelto inneholder laktose. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenhet, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

CYP3A4- og P-gp-hemmere
Samtidig administrering av rivaroksaban og ketokonazol (400 mg én gang daglig) eller ritonavir (600 mg to ganger daglig) økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC 2,6/2,5 ganger, og økte rivaroksabans gjennomsnittlige C_{max} med 1,7/1,6 ganger med signifikante økninger i farmakodynamiske effekter, noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Xarelto anbefales derfor ikke brukt hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med azolantimykotika som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol eller HIV-proteasehemmere. Disse virkestoffene er sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp (se pkt. 4.4).

Virkestoffer som er sterke hemmere av bare én av rivaroksabans eliminasjonsveier, enten CYP3A4 eller P-gp, forventes å øke plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban i mindre grad. Klaritromycin (500 mg 2 ganger daglig) f.eks., vurdert som en sterk hemmer av CYP3A4 og en moderat hemmer av P-gp, økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 1,5 ganger og C_{max} med 1,4 ganger. Interaksjonen med klaritromycin er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter. (Vedrørende pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 4.4).

Erytromycin (500 mg tre ganger daglig) som er en moderat hemmer av CYP3A4 og P-gp, økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC og C_{max} med 1,3 ganger. Interaksjonen med erytromycin er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter.
Hos personer med lett nedsatt nyrefunksjon økte erytromycin (500 mg tre ganger daglig) rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 1,8 ganger og C_{max} med 1,6 ganger sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Hos personer med moderat nedsatt nyrefunksjon økte erytromycin rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 2,0 ganger og C_{max} med 1,6 ganger sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Effekten av erytromycin er additiv til nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Flukonazol (400 mg én gang daglig), som regnes som en moderat hemmer av CYP3A4, økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 1,4 ganger og gjennomsnittlige C_{max} med 1,3 ganger. Interaksjonen med flukonazol er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter. (Se pkt. 4.4 for pasienter med nedsatt nyrefunksjon).

Da det foreligger begrensede kliniske data for dronedaron, bør samtidig administrering med rivaroksaban unngås.

Antikoagulantia
Etter samtidig administrering av enoksaparin (40 mg enkeltdose) og rivaroksaban (10 mg enkeltdose), ble det observert en additiv effekt på anti-faktor Xa-aktiviteten uten noen tilleggseffekter på koagulasjonsprøver (PT, aPTT). Enoksaparin påvirket ikke rivaroksabans farmakokinetikk.
På grunn av den økte blødningsrisikoen må det utvises forsiktighet hvis pasienten samtidig behandles med andre antikoagulantia (se pkt. 4.3 og 4.4).

NSAIDs/blodplateaggregasjonshemmere
Det er ikke sett klinisk relevant forlengelse av blødningstiden etter samtidig administrering av rivaroksaban (15 mg) og 500 mg naproksen. Enkelte personer kan imidlertid ha en mer uttalt farmakodynamisk respons. Det er ikke sett klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ved samtidig administrering av rivaroksaban og 500 mg acetylsalisylsyre.
Klopidogrel (300 mg initialdose etterfulgt av 75 mg vedlikeholdsdose) viste ingen farmakokinetisk interaksjon med rivaroksaban (15 mg), men i en undergruppe av pasienter ble det observert en relevant økning i blødningstiden som ikke var forbundet med blodplateaggregasjon, P-selektin- eller GPIIb/IIIa-reseptornivåer.
Det må utvises forsiktighet hvis pasienten samtidig behandles med NSAIDs (inkludert acetylsalisylsyre) og blodplateaggregasjonshemmere, da disse legemidlene vanligvis øker blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

SSRI/SNRI
Som for andre antikoagulanter, finnes det en mulighet for at pasienter har økt risiko for blødninger ved samtidig bruk av SSRI eller SNRI, på grunn av effekten disse er rapportert å ha på blodplater. Ved samtidig bruk i det kliniske studie-programmet for rivaroksaban, ble numerisk høyere frekvens av alvorlige og ikke-alvorlige, klinisk relevante blødninger observert i alle behandlingsgruppene.

Warfarin
Hos pasienter som går over fra vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0-3,0) til rivaroksaban (20 mg) eller fra rivaroksaban (20 mg) til warfarin (INR 2,0-3,0) økte protrombintid/INR (Neoplastin) mer enn additivt (individuelle INR-verdier inntil 12 kan observeres), mens effekter på aPTT, hemming av faktor Xa-aktivitet og endogent trombinpotensial var additive.
Dersom det er behov for å teste de farmakodynamiske effektene av rivaroksaban i overgangsperioden kan anti-faktor Xa-aktivitet, PiCT (prothrombinase-induced clotting time) og HepTest brukes, da disse testene

ikke påvirkes av warfarin. På den fjerde dagen etter siste warfarindose, viste alle testene (inkludert PT, aPTT, hemming av faktor Xa-aktiviet og ETP) kun effekten av rivaroksaban.
Dersom det er ønskelig å teste de farmakodynamiske effektene av warfarin i overgangsperioden, kan INR-målinger benyttes ved C_{trough} for rivaroksaban (24 timer etter forrige inntak av rivaroksaban), da denne testen påvirkes minimalt av rivaroksaban ved dette tidspunktet.
Ingen farmakokinetisk interaksjon er observert mellom warfarin og rivaroksaban.

CYP3A4-indusere
Samtidig administrering av rivaroksaban og den sterke CYP3A4-induseren rifampicin førte til en reduksjon på ca. 50 % i rivaroksabans gjennomsnittlige AUC, med parallelle reduksjoner i farmakodynamiske effekter. Samtidig bruk av rivaroksaban og andre sterke CYP3A4-indusere (f.eks. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller prikkperikum (*Hypericum perforatum*)) kan også føre til redusert plasmakonsentrasjon av rivaroksaban. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-indusere bør derfor unngås med mindre pasienten overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på trombose.

Annen samtidig behandling
Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ble observert da rivaroksaban ble gitt samtidig med midazolam (substrat for CYP3A4), digoksin (substrat for P-gp), atorvastatin (substrat for CYP3A4 og P-gp) eller omeprazol (protonpumpehemmer). Rivaroksaban verken hemmer eller induserer viktige CYP-isoformer som CYP3A4.
Ingen klinisk relevant interaksjon med mat er observert (se pkt. 4.2).

Laboratorieparametere
Koagulasjonsparametere (f.eks. PT, aPTT, HepTest) påvirkes som forventet i henhold til rivaroksabans virkningsmekanisme (se pkt. 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Sikkerhet og effekt av Xarelto har ikke blitt fastslått hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). På grunn av mulige reproduksjonstoksiske effekter, blødningsrisiko og funn som viser at rivaroksaban passerer placenta, er Xarelto kontraindisert hos gravide (se pkt. 4.3).
Kvinner i fertil alder bør unngå å bli gravide under behandling med rivaroksaban.

Amming
Sikkerhet og effekt av Xarelto har ikke blitt fastslått hos kvinner som ammer. Data fra dyr indikerer at rivaroksaban utskilles i morsmelk. Xarelto er derfor kontraindisert hos kvinner som ammer (se pkt. 4.3). Det må derfor tas en beslutning hvorvidt amming skal avbrytes eller om pasienten skal avslutte/avstå fra behandling.

Fertilitet
Det er ikke utført spesifikke studier med rivaroksaban for å undersøke effekten på fertilitet hos mennesker. I en studie med hann- og hunnrotter ble det ikke sett effekter på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Xarelto har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bivirkninger som synkope (frekvens: mindre vanlige) og svimmelhet (frekvens: vanlige) er rapportert (se pkt. 4.8). Pasienter som opplever disse bivirkningene bør ikke kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
Sikkerheten av rivaroksaban er evaluert i tretten pivotale fase III-studier (se tabell 1).

Totalt 69 608 voksne pasienter i nitten fase III-studier og 488 pediatriske pasienter i to fase II-studier og to fase III-studier ble eksponert for rivaroksaban

Tabell 1: Antall pasienter, total døgndose og maksimal behandlingsvarighet i fase III-studier med voksne og pediatriske pasienter

Indikasjon	**Antall pasienter***	**Total døgndose**	**Maksimal behandlings-varighet**
Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi	6097	10 mg	39 dager
Forebygging av VTE hos klinisk syke pasienter	3997	10 mg	39 dager
Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall	6790	Dag 1-21: 30 mg Dag 22 osv.: 20 mg Etter minst 6 måneder: 10 mg eller 20 mg	21 måneder
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos nyfødte født på termin, og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	329	Dose justert etter kroppsvekt for å oppnå en tilsvarende eksponering som det som er observert hos voksne behandlet for DVT med 20 mg rivaroksaban én gang daglig	12 måneder
Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	7750	20 mg	41 måneder
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	10 225	Henholdsvis 5 mg eller 10 mg administrert samtidig med enten ASA eller ASA samt klopidogrel eller tiklopidin	31 måneder
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom	18 244	5 mg administrert samtidig med ASA eller 10 mg alene	47 måneder
	3256**	5 mg administrert samtidig med ASA	42 måneder

* Pasienter som er eksponert for minst én dose rivaroksaban

** Fra VOYAGER PAD-studien

Bivirkningene som ble hyppigst rapportert hos pasienter som fikk rivaroksaban var blødninger (tabell 2) (se også pkt. 4.4 og "Beskrivelse av enkelte bivirkninger" nedenfor). Av blødningene som ble hyppigst rapportert var epistaksis (4,5 %) og blødning i gastrointestinaltraktus (3,8 %).

Tabell 2: Frekvens av episoder med blødning* og anemi hos pasienter eksponert for rivaroksaban på tvers av de fullførte fase III-studiene med voksne og pediatriske pasienter

Indikasjon	Enhver blødning	Anemi
Forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi	6,8 % av pasientene	5,9 % av pasientene
Forebygging av VTE hos klinisk syke pasienter	12,6 % av pasientene	2,1 % av pasientene
Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall	23 % av pasientene	1,6 % av pasientene
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos nyfødte født på termin, og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	39,5 % av pasientene	4,6 % av pasientene
Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	28 per 100 pasientår	2,5 per 100 pasientår
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	22 per 100 pasientår	1,4 per 100 pasientår
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom	6,7 per 100 pasientår	0,15 per 100 pasientår**
	8,38 per 100 pasientår#	0,74 per 100 pasientår***#

* For alle rivaroksabanstudiene ble alle blødningsepisoder registrert, rapportert og vurdert.
** I COMPASS-studien er det en lav forekomst av anemi, fordi det er brukt en selektiv tilnærming til registrering av bivirkninger.
*** En selektiv tilnærming til bivirkningsregistrering ble brukt
# Fra VOYAGER PAD-studien

Bivirkninger i tabellform
Frekvensene for bivirkningene som er rapportert med Xarelto hos voksne og pediatriske pasienter, er oppsummert i tabell 3 etter organklassesystem (MedDRA) og etter frekvens.

Frekvenser er definert som:
Svært vanlige (≥1/10)
Vanlige (≥1/100 til <1/10)
Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)
Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)
Svært sjeldne (<1/10 000)
Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Tabell 3: Alle bivirkninger rapportert hos voksne pasienter i kliniske fase III-studier eller under bruk etter markedsføring* og i to fase II-studier og to fase III-studier med pediatriske pasienter

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
Anemi (inkl. respektive laboratorieparametere)	Trombocytose (inkl. økt blodplatetall)[A], trombocytopeni			
Forstyrrelser i immunsystemet				

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
	Allergisk reaksjon, allergisk dermatitt, angioødem og allergisk ødem		Anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk	
Nevrologiske sykdommer				
Svimmelhet, hodepine	Cerebral og intrakraniell blødning, synkope			
Øyesykdommer				
Øyeblødninger (inkl. konjunktival blødning)				
Hjertesykdommer				
	Takykardi			
Karsykdommer				
Hypotensjon, hematom				
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
Epistaksis, hemoptyse			Eosinofil pneumoni	
Gastrointestinale sykdommer				
Gingivalblødning, blødning i gastrointestinaltraktus (inkl. rektal blødning), gastrointestinale og abdominale smerter, dyspepsi, kvalme, obstipasjon[A], diaré, oppkast[A]	Munntørrhet			
Sykdommer i lever og galleveier				
Forhøyede transaminaser	Nedsatt leverfunksjon, forhøyet bilirubin, forhøyet alkalisk fosfatase i blodet[A], forhøyet GGT[A]	Gulsott, forhøyet konjugert bilirubin, (med eller uten samtidig forhøyet ALAT), kolestase, hepatitt (inkludert hepatocellulær skade)		
Hud- og underhudssykdommer				
Pruritus (inkl. mindre vanlige tilfeller av generalisert pruritus), utslett, ekkymose, kutan og subkutan blødning	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse DRESS-syndrom	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				
Smerter i ekstremiteter[A]	Hemartrose	Muskelblødning		Kompartmentsyndrom sekundært til en blødning

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier				
Blødninger i urogenitaltraktus (inkl. hematuri og menoragi[B]), nedsatt nyrefunksjon (inkl. forhøyet kreatinin i blod, forhøyet urea i blod)				Nyresvikt/akutt nyresvikt sekundært til en blødning som er tilstrekkelig til å forårsake hypoperfusjon, antikoagulantrelatert nefropati
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
Feber[A], perifert ødem, nedsatt generell styrke og energi (inkl. fatigue, asteni)	Uvelhet (inkl. sykdomsfølelse)	Lokalt ødem[A]		
Undersøkelser				
	Forhøyet LDH[A], forhøyet lipase[A], forhøyet amylase[A]			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer				
Blødning etter inngrep (inkl. postoperativ anemi og blødning fra sår), kontusjon, sårsekresjon[A]		Vaskulær pseudoanerisme[C]		

A: Observert ved forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- og kneprotesekirurgi

B: Observert som svært vanlig ved behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall hos kvinner <55 år

C: Observert som mindre vanlige ved forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom (etter perkutan koronarintervensjon)

* En forhåndsspesifisert selektiv tilnærming til bivirkningsregistreringen ble brukt i utvalgte fase III-studier. Forekomsten av bivirkninger økte ikke og ingen nye bivirkninger ble identifisert etter analyse av disse studiene.

Beskrivelse av enkelte bivirkninger

På grunn den farmakologiske virkningsmekanismen kan bruk av Xarelto være forbundet med økt risiko for skjult eller synlig blødning fra alt vev eller organer, noe som kan føre til posthemorragisk anemi. Tegn, symptomer og alvorlighetsgrad (inkludert dødelig utgang) vil variere i forhold til lokalisering, grad eller omfang av blødningen og/eller anemien (se pkt. 4.9 "Behandling av blødninger"). I de kliniske studiene var blødninger i slimhinner (dvs. epistaksis, gingival-, gastrointestinal-, og urogenitalblødninger, inkludert unormale vaginalblødninger eller økte menstruasjonsblødninger) og anemi hyppigere ved langtidsbehandling med rivaroksaban enn ved VKA-behandling. I tillegg til egnet klinisk overvåking kan derfor laboratorietesting av hemoglobin/hematokrit være nyttig for å oppdage skjulte blødninger og fastslå klinisk relevans av synlige blødninger, der dette anses som hensiktsmessig. Blødningsrisikoen kan være økt hos visse pasientgrupper, f.eks. pasienter med ukontrollert alvorlig arteriell hypertensjon og/eller ved samtidig behandling som påvirker hemostasen (se pkt 4.4 "Blødningsrisiko"). Menstruasjonsblødninger kan øke og/eller bli forlenget. Blødningskomplikasjoner kan manifesteres som svakhet, blekhet, svimmelhet, hodepine eller uforklarlig hevelse, dyspné og uforklarlig sjokk. I noen tilfeller er symptomer på hjerteiskemi som brystsmerter eller angina pectoris observert som en konsekvens av anemi.

Kjente komplikasjoner sekundært til alvorlig blødning, slik som kompartmentsyndrom og nyresvikt pga. hypoperfusjon, eller antikoagulantrelatert nefropati er rapportert for Xarelto. Det må derfor tas hensyn til muligheten for blødning ved evaluering av tilstanden til enhver antikoagulert pasient.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Sjeldne tilfeller av overdoser opptil 1960 mg er rapportert. I tilfeller av overdosering skal pasienten overvåkes nøye for blødningskomplikasjoner eller andre bivirkninger (se pkt. «Behandling av blødninger»). Pga. begrenset absorpsjon forventes maksimal effekt og ingen ytterligere økning i gjennomsnittlig plasmaeksponering ved supraterapeutiske doser på 50 mg rivaroksaban eller høyere.
Et spesifikt reverseringsmiddel (andeksanet alfa) som motvirker rivaroksabans farmakodynamiske effekter er tilgjengelig (se preparatomtalen for andeksanet alfa).
Bruk av medisinsk kull for å redusere absorpsjonen ved overdosering med rivaroksaban kan overveies.

Behandling av blødninger
Dersom en blødningskomplikasjon oppstår hos en pasient som får rivaroksaban, skal neste administrering av rivaroksaban utsettes eller behandlingen seponeres, etter behov. Rivaroksaban har en halveringstid på ca. 5-13 timer (se pkt. 5.2). Behandling skal tilpasses individuelt ut fra alvorlighetsgrad og lokalisering av blødningen. Egnet symptomatisk behandling kan brukes ved behov, f.eks. mekanisk kompresjon (f.eks. ved alvorlig epistaksis), kirurgiske prosedyrer for blødningskontroll, væskebehandling og hemodynamisk støtte, blodprodukter (pakkede røde blodceller eller ferskfrosset plasma, avhengig av anemi eller koagulopati) eller blodplater.
Hvis blødningen ikke kan kontrolleres med tiltakene nevnt ovenfor bør administrering av enten et spesifikt reverseringsmiddel for faktor Xa-hemmere (andeksanet alfa) som motvirker rivaroksabans farmakodynamiske effekter, eller en spesifikk prokoagulant som f.eks. protrombinkomplekskonsentrat (PCC), aktivert protrombinkomplekskonsentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa), vurderes. Det er imidlertid svært lite klinisk erfaring med bruk av disse legemidlene hos personer som får rivaroksaban. Anbefalingen er også basert på begrensede prekliniske data. Gjentatt dosering av rekombinant faktor VIIa skal vurderes og titreres avhengig av forbedringer i blødningsstatus.
Avhengig av tilgjengelighet lokalt, bør konsultasjon med koaguleringsekspert vurderes ved større blødninger (se pkt. 5.1).

Protaminsulfat og vitamin K forventes ikke å påvirke rivaroksabans antikoagulerende aktivitet. Det er begrenset erfaring med traneksamsyre og ingen erfaring med aminokapronsyre og aprotinin hos personer som får rivaroksaban. Det er verken vitenskapelig rasjonale for nytten av eller erfaring med bruk av det systemiske hemostatikumet desmopressin hos personer som får rivaroksaban. På grunn av den høye graden av plasmaproteinbinding er rivaroksaban antagelig ikke dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, direkte faktor Xa-hemmere, ATC-kode: B01AF01

Virkningsmekanisme
Rivaroksaban er en svært selektiv direkte faktor Xa-hemmer med oral biotilgjengelighet. Hemming av faktor Xa blokkerer den indre og ytre reaksjonsvei i blodkoagulasjonskaskaden, og hemmer både dannelsen av trombin og utviklingen av tromber. Rivaroksaban hemmer ikke trombin (aktivert faktor II), og ingen effekt på blodplater er påvist.

Farmakodynamiske effekter
Hos mennesker er det observert en doseavhengig hemming av faktor Xa-aktiviteten. Protrombintid (PT) påvirkes doseavhengig av rivaroksaban nøye korrelert til plasmakonsentrasjoner (r-verdi = 0,98) når Neoplastin brukes til analysen. Andre reagenser vil gi annet resultat. PT skal avleses i løpet av sekunder, fordi INR kun er kalibrert og validert for kumariner, og ikke kan brukes til andre antikoagulantia. Hos

pasienter som gjennomgår større ortopediske inngrep, er 5/95-persentilene for PT (Neoplastin) 2-4 timer etter tablettinntak (dvs. på tidspunktet for maksimal effekt) i området 13-25 sek (baseline før inngrep 12 til 15 sekunder).
I en klinisk farmakologisk studie ble farmakodynamikken ved reversering av rivaroksaban undersøkt hos friske frivillige voksne (n = 22) ved å vurdere effektene av enkeltdoser (50 IE/kg) av to ulike typer PCC, en PCC med 3 faktorer (faktorene II, IX og X) og en PCC med 4 faktorer (faktorene II, VII, IX og X). PCC med 3 faktorer reduserte gjennomsnittlig PT-verdier for neoplastin med ca. 1,0 sekund i løpet av 30 minutter, sammenlignet med en reduksjon på ca. 3,5 sekunder for PCC med 4 faktorer. I motsetning til dette hadde PCC med 3 faktorer en større og raskere total effekt på reversering av endringene i dannelsen av endogent trombin, sammenlignet med PCC med 4 faktorer (se pkt. 4.9).
Aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) og HepTest er også doseavhengig forlenget, men anbefales imidlertid ikke til vurdering av den farmakodynamiske effekten av rivaroksaban. Koagulasjonsparametere trenger ikke overvåkes som klinisk rutine under behandling med rivaroksaban. Dersom klinisk indisert kan imidlertid rivaroksabannivåer måles ved hjelp av kalibrerte kvantitative anti-faktor Xa-tester (se pkt. 5.2).

Klinisk effekt og sikkerhet
Forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi
Det kliniske programmet for rivaroksaban ble utformet for å vise effekten av rivaroksaban til forebygging av VTE, dvs. proksimal og distal dyp venetrombose (DVT) og lungeembolisme (LE) hos pasienter som gjennomgår større ortopediske inngrep i underekstremitetene. Over 9500 pasienter (innsetting av total hofteleddsprotese: 7050 og total kneleddsplastikk: 2531) deltok i kontrollerte, randomiserte, dobbeltblinde, kliniske fase III-studier (RECORD-programmet).
Rivaroksaban 10 mg én gang daglig med første dose tidligst 6 timer postoperativt, ble sammenlignet med enoksaparin 40 mg én gang daglig med første dose 12 timer preoperativt.
I alle tre fase III-studiene (se tabell 4) ga rivaroksaban en signifikant reduksjon i raten av total VTE (alle DVT, symptomatiske eller oppdaget ved venografi, ikke-fatal LE og død) og alvorlig VTE (proksimal DVT, ikke-fatal LE og VTE-relatert død), de forhåndsspesifiserte primære og viktigste sekundære endepunktene for effekt. I alle tre studiene var raten av symptomatisk VTE (symptomatisk DVT, ikke-fatal LE, VTE-relatert død) lavere hos pasienter som ble behandlet med rivaroksaban enn hos pasienter som fikk enoksaparin.
Det viktigste sikkerhetsendepunktet, alvorlig blødning, viste sammenlignbare rater for pasienter som ble behandlet med rivaroksaban 10 mg sammenlignet med enoksaparin 40 mg.

Tabell 4: Effekt- og sikkerhetsresultater fra kliniske fase III-studier

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Studie-populasjon	4541 pasienter som fikk innsatt total hofteleddsprotese			2509 pasienter som fikk innsatt total hofteleddsprotese			2531 pasienter som fikk innsatt total kneleddsprotese		
Behandlings-dosering og -varighet etter kirurgi	Rivaroksaban 10 mg x 1 35 ± 4 dager	Enoksaparin 40 mg x 1 35 ± 4 dager	p	Rivaroksaban 10 mg x 1 35 ± 4 dager	Enoksaparin 40 mg x 1 12 ± 2 dager	p	Rivaroksaban 10 mg x 1 12 ± 2 dager	Enoksaparin 40 mg x 1 12 ± 2 dager	p
Total VTE	18 (1,1 %)	58 (3,7 %)	<0,001	17 (2,0 %)	81 (9,3 %)	<0,001	79 (9,6 %)	166 (18,9 %)	<0,001
Alvorlig VTE	4 (0,2 %)	33 (2,0 %)	<0,001	6 (0,6 %)	49 (5,1 %)	<0,001	9 (1,0 %)	24 (2,6 %)	0,01
Symptomatisk VTE	6 (0,4 %)	11 (0,7 %)		3 (0,4 %)	15 (1,7 %)		8 (1,0 %)	24 (2,7 %)	
Alvorlig blødning	6 (0,3 %)	2 (0,1 %)		1 (0,1 %)	1 (0,1 %)		7 (0,6 %)	6 (0,5 %)	

Analysen av de samlede resultatene fra fase III-studiene bekreftet dataene som ble oppnådd i de individuelle studiene når det gjelder reduksjon av total VTE, alvorlig VTE og symptomatisk VTE med rivaroksaban 10 mg én gang daglig, sammenlignet med enoksaparin 40 mg én gang daglig.

I tillegg til fase III-studiene i RECORD-programmet, er det etter markedsføring utført en ikke-intervensjons-, åpen kohortstudie (XAMOS) med 17 413 pasienter som gjennomgikk større ortopediske kirurgiske inngrep i hofte eller kne, for å sammenligne rivaroksaban med annen farmakologisk tromboprofylakse

(standardbehandling) under reelle omstendigheter. Symptomatisk VTE oppsto hos 57 (0,6 %) av pasientene i rivaroksabangruppen (n = 8778) og hos 88 (1,0 %) av pasientene i gruppen som fikk standardbehandling (n = 8635, hazardratio (HR) 0,63, 95 % KI: 0,43-0,91; sikkerhetspopulasjon). Større blødninger oppsto hos 35 (0,4 %) og 29 (0,3 %) av pasientene i gruppene som fikk rivaroksaban og standardbehandling (HR 1,10, 95 % KI: 0,67-1,80). Resultatene var dermed i samsvar med resultatene fra de pivotale, randomiserte studiene.

Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE
Det kliniske studie-programmet for rivaroksaban ble utformet for å vise effekten av rivaroksaban ved start og fortsatt behandling ved akutt DVT og LE samt forebygging av tilbakefall.
Over 12 800 pasienter deltok i fire kontrollerte, randomiserte, kliniske fase III-studier (Einstein DVT, Einstein PE (LE), Einstein Extension og Einstein Choice), og i tillegg ble det utført en forhåndsdefinert samlet analyse av Einstein DVT og Einstein PE. Den samlede behandlingsvarigheten for alle studiene var opptil 21 måneder.

I Einstein DVT deltok 3449 pasienter med akutt DVT, der behandling av DVT og forebygging av tilbakevendende DVT og LE ble undersøkt (pasienter med symptomatisk LE var ikke med i denne studien). Behandlingsvarigheten var 3, 6 eller 12 måneder, avhengig av klinisk vurdering av utprøver.
I de tre første ukene av behandlingen av akutt DVT ble 15 mg rivaroksaban gitt to ganger daglig. Deretter ble 20 mg rivaroksaban gitt én gang daglig.

I Einstein PE ble behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE undersøkt hos 4832 pasienter med akutt LE. Behandlingsvarigheten var 3, 6 eller 12 måneder avhengig av utprøvers kliniske vurdering.
Ved behandlingsstart for akutt LE ble 15 mg rivaroksaban administrert to ganger daglig i tre uker. Deretter ble 20 mg rivaroksaban gitt én gang daglig.

I både Einstein DVT- og Einstein PE-studien, bestod sammenligningsbehandlingen av enoksaparin administrert i minst 5 dager samtidig med behandling med vitamin K-antagonist inntil PT/INR var innen terapeutisk område (≥2,0). Behandlingen fortsatte med dosejustering av vitamin K-antagonist for å opprettholde PT/INR-verdier innen terapeutisk område på 2,0-3,0.

I Einstein Extension deltok 1197 pasienter med DVT eller LE der forebygging av tilbakevendende DVT og LE ble undersøkt. Behandlingsvarigheten var ytterligere 6 eller 12 måneder hos pasienter som hadde fullført 6-12 måneders behandling for venetromboemboli, avhengig av klinisk vurdering av utprøver. Rivaroksaban 20 mg én gang daglig ble sammenlignet med placebo.

Einstein DVT, PE og Extension benyttet de samme forhåndsdefinerte primære og sekundære endepunktene for effekt. Det primære endepunktet for effekt var symptomatisk tilbakevendende VTE, definert som en sammensetning av tilbakevendende DVT eller fatal eller ikke-fatal LE. Det sekundære endepunktet for effekt var definert som en sammensetning av tilbakevendende DVT, ikke-fatal LE og død av alle årsaker.
I Einstein Choice deltok 3396 pasienter med påvist symptomatisk DVT og/eller LE som fullførte 6-12 måneders antikoagulasjonsbehandling, der forebygging av fatal LE eller ikke-fatal symptomatisk tilbakevendende DVT og LE ble undersøkt. Pasienter med en indikasjon for fortsatt antikoagulasjonsbehandling ble ekskludert fra studien. Behandlingsvarighet var opptil 12 måneder, avhengig av individuell randomiseringsdato (median: 351 dager). Rivaroksaban 20 mg én gang daglig og rivaroksaban 10 mg én gang daglig ble sammenlignet med 100 mg acetylsalisylsyre én gang daglig.
Det primære endepunktet for effekt var symptomatisk tilbakevendende VTE, definert som en sammensetning av tilbakevendende DVT eller fatal eller ikke-fatal LE.
I Einstein DVT-studien (se tabell 5) ble det vist at rivaroksaban var "non-inferior" til enoksaparin/VKA når det gjaldt det primære endepunktet for effekt (p <0,0001 (test for "non-inferiority"), HR: 0,680 (0,443-1,042), p = 0,076 (test for "superiority")). Den forhåndsspesifiserte samlede kliniske fordelen (primære endepunkter for effekt pluss alvorlige blødningsepisoder) ble rapportert med en HR på 0,67 ((95 % KI: 0,47-0,95), nominell p-verdi p = 0,027) i favør av rivaroksaban. INR-verdiene lå innenfor det terapeutiske området i gjennomsnitt 60,3 % av tiden for studiens gjennomsnittlige behandlingstid på 189 dager, og 55,4 %, 60,1 %, og 62,8 % av tiden i gruppene med behandlingstid bestemt til henholdsvis 3, 6 og

12 måneder. I gruppen som fikk enoksaparin/VKA var det ingen tydelig sammenheng mellom gjennomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid i terapeutisk område på 2,0-3,0) på studiesenternivå i like store tertiler og forekomsten av tilbakevendende VTE (P = 0,932 for interaksjon). I den høyeste tertilen basert på studiesenter var HR for rivaroksaban versus warfarin 0,69 (95 % KI: 0,35-1,35).

Forekomsten av det primære endepunktet for sikkerhet (alvorlige eller klinisk relevante ikke alvorlige blødningsepisoder) så vel som det sekundære endepunktet for sikkerhet (alvorlige blødninger) var tilsvarende for begge behandlingsgruppene.

Tabell 5: Effekt- og sikkerhetsresultater fra fase III Einstein DVT

Studiepopulasjon	3449 pasienter med symptomatisk akutt, dyp venetrombose	
Behandlingsdose og varighet	Rivaroksaban [a)] 3, 6 eller 12 måneder N = 1731	Enoksaparin/VKA[b)] 3, 6 eller 12 måneder N = 1718
Symptomatisk tilbakevendende VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symptomatisk LE og DVT	1 (0,1 %)	0
Fatal LE/død der LE ikke kan utelukkes	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Alvorlig eller klinisk relevant ikke alvorlig blødning	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Alvorlig blødning	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) Rivaroksaban 15 mg to ganger daglig i tre uker etterfulgt av 20 mg én gang daglig
b) Enoksaparin i minst 5 dager, samtidig med VKA og etterfulgt av VKA
***** p <0,0001 ("non-inferiority" til en forhåndsspesifisert HR på 2,0), HR: 0,680 (0,443-1,042), p = 0,076 ("superiority")

I Einstein PE-studien (se tabell 6) ble det vist at rivaroksaban var "non-inferior" til enoksaparin/VKA når det gjaldt det primære endepunktet for effekt (p <0,0026 (test for "non-inferiority"), HR: 1,123 (0,749-1,684)). Den forhåndsspesifiserte samlede kliniske fordelen (primære endepunkter for effekt pluss alvorlige blødningsepisoder) ble rapportert med en HR på 0,849 ((95 % KI: 0,633-1,139), nominell p-verdi p = 0,275). INR-verdiene lå innenfor det terapeutiske området i gjennomsnitt 63 % av tiden for studiens gjennomsnittlige behandlingstid på 215 dager, og 57 %, 62 % og 65 % av tiden i gruppene med behandlingstid bestemt til henholdsvis 3, 6 og 12 måneder. I gruppen som fikk enoksaparin/VKA var det ingen tydelig sammenheng mellom gjennomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid i terapeutisk område på 2,0-3,0) på studiesenternivå i like store tertiler og insidensen av tilbakevendende VTE (P = 0,082 for interaksjon). I den høyeste tertilen basert på studiesenter var HR for rivaroksaban versus warfarin 0,642 (95 % KI: 0,277-1,484).

Forekomsten av det primære endepunktet for sikkerhet (alvorlige eller klinisk relevante ikke alvorlige blødning) var noe lavere i behandlingsgruppen som fikk rivaroksaban (10,3 % (249/2412)) enn i behandlingsgruppen som fikk enoksaparin/VKA (11,4 % (274/2405)). Forekomsten av det sekundære endepunktet for sikkerhet (alvorlige blødning) var lavere i gruppen som fikk rivaroksaban (1,1 % (26/2412)) enn i gruppen som fikk enoksaparin/VKA (2,2 % (52/2405)) med en HR på 0,493 (95 % KI: 0,308-0,789).

Tabell 6: Effekt- og sikkerhetsresultater fra fase III Einstein PE

Studiepopulasjon	**4832 pasienter med symptomatisk akutt LE**	
Behandlingsdose og varighet	**Rivaroksaban[a)] 3, 6 eller 12 måneder N = 2419**	**Enoksaparin/VKA[b)] 3, 6 eller 12 måneder N = 2413**
Symptomatisk tilbakevendende VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symptomatisk LE og DVT	0	2 (<0,1 %)
Fatal LE/død der LE ikke kan utelukkes	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Alvorlig eller klinisk relevant ikke alvorlig blødning	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Alvorlig blødning	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Rivaroksaban 15 mg to ganger daglig i tre uker etterfulgt av 20 mg én gang daglig
b) Enoksaparin i minst 5 dager, samtidig med VKA og etterfulgt av VKA
***** p <0,0026 ("non-inferiority" til en forhåndsspesifisert HR på 2,0), HR: 1,123 (0,749-1,684)

Det ble utført en forhåndsspesifisert samlet analyse av resultatene av Einstein DVT- og Einstein PE-studiene (se tabell 7).

Tabell 7: Effekt- og sikkerhetsresultater fra samlede analyser for fase III Einstein DVT og Einstein PE

Studiepopulasjon	**8281 pasienter med symptomatisk akutt DVT eller LE**	
Behandlingsdose og varighet	**Rivaroksaban [a)] 3, 6 eller 12 måneder N = 4150**	**Enoksaparin/VKA[b)] 3, 6 eller 12 måneder N = 4131**
Symptomatisk tilbakevendende VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symptomatisk LE og DVT	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
Fatal LE/død der LE ikke kan utelukkes	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Alvorlig eller klinisk relevant ikke alvorlig blødning	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Alvorlig blødning	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

a) Rivaroksaban 15 mg to ganger daglig i tre uker etterfulgt av 20 mg én gang daglig
b) Enoksaparin i minst 5 dager, samtidig med VKA og etterfulgt av VKA
***** p <0,0001 ("non-inferiority" til en forhåndsspesifisert HR på 1,75), HR: 0,886 (0,661-1,186)

Den forhåndsspesifiserte samlede kliniske fordelen (primære endepunkter for effekt pluss alvorlige blødningsepisoder) ble rapportert med en HR på 0,771 ((95 % KI: 0,614-0,967), nominell p-verdi p = 0,0244).

I Einstein Extension-studien (se tabell 8) var rivaroksaban bedre enn placebo for de primære og sekundære endepunktene for effekt. For det primære endepunktet for sikkerhet (alvorlige blødningsepisoder) var det en ikke-signifikant numerisk høyere forekomst hos pasienter behandlet med 20 mg rivaroksaban én gang daglig sammenlignet med placebo. Det sekundære endepunktet for sikkerhet (alvorlige eller klinisk relevante ikke alvorlige blødning) viste en høyere forekomst hos pasienter behandlet med 20 mg rivaroksaban én gang daglig sammenlignet med placebo.

Tabell 8: Effekt- og sikkerhetsresultater fra fase III Einstein Extension

Studiepopulasjon	**1197 pasienter, fortsatt behandling og forebygging av tilbakevendende venøs tromboembolisme**	
Behandlingsdose og varighet	**Rivaroksaban[a)] 6 eller 12 måneder N = 602**	**Placebo 6 eller 12 måneder N = 594**
Symptomatisk tilbakevendende VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Fatal LE/død der LE ikke kan utelukkes	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Alvorlig blødning	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinisk relevant ikke alvorlig blødning	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroksaban 20 mg én gang daglig
***** p <0,0001 ("superiority"), HR: 0,185 (0,087-0,393)

I Einstein Choice-studien (se tabell 9) var både rivaroksaban 20 mg og 10 mg bedre enn 100 mg acetylsalisylsyre for det primære endepunktet for effekt. Resultatet av primærendepunktet for sikkerhet (alvorlige blødningsepisoder) var tilsvarende for pasienter som ble behandlet med rivaroksaban 20 mg og 10 mg én gang daglig sammenlignet med 100 mg acetylsalisylsyre.

Tabell 9: Effekt- og sikkerhetsresultater fra fase III Einstein Choice

Studiepopulasjon	**3396 pasienter, fortsatt forebygging av tilbakevendende venøs tromboembolisme**		
Behandlingsdose	**Rivaroksaban 20 mg én gang daglig** **N = 1107**	**Rivaroksaban 10 mg én gang daglig** **N = 1127**	**ASA 100 mg én gang daglig** **N = 1131**
Median behandlingsvarighet [interkvartilbredde]	349 [189-362] dager	353 [190-362] dager	350 [186-362] dager
Symptomatisk tilbakevendende VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Fatal LE/død hvor LE ikke kan utelukkes	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symptomatisk tilbakevendende VTE, MI, slag, eller ikke-CNS systemisk embolisme	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Alvorlig blødning	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symptomatisk tilbakevendende VTE eller alvorlig blødning (samlet klinisk fordel)	23 (2,1 %)[+]	17 (1,5 %)[++]	53 (4,7 %)

* p<0,001("superiority") rivaroksaban 20 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig; HR = 0,34 (0,20-0,59)
** p<0,001 ("superiority") rivaroksaban 10 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig; HR = 0,26 (0,14-0,47)
[+] Rivaroksaban 20 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig; HR = 0,44 (0,27-0,71), p = 0,0009 (nominell)
[++] Rivaroksaban 10 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig; HR = 0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominell)

I tillegg til fase III-programmet EINSTEIN er det utført en prospektiv, ikke-intervensjons-, åpen kohortstudie (XALIA) med sentral bedømmelse av utfall, som omfattet tilbakevendende VTE, alvorlige blødninger og død. 5142 pasienter med akutt DVT ble inkludert for å undersøke sikkerhet ved langvarig bruk av rivaroksaban sammenlignet med standard antikoagulasjonsbehandling i klinisk praksis. Frekvensen av alvorlige blødninger, tilbakevendende VTE og alle dødsårsaker for rivaroksaban var henholdsvis 0,7 %, 1,4 % og 0,5 %. Det var forskjeller i pasientenes baselinekarakteristika som alder, kreft og nedsatt nyrefunksjon. En forhåndsdefinert stratifisert propensity score analyse ble brukt for å korrigere forskjell i baselinekarakteristika, men til tross for dette kan gjenværende konfundering påvirke resultatene. Justerte HRer ved sammenligning av rivaroksaban og standardbehandling for alvorlig blødning, tilbakevendende VTE og alle dødsårsaker 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 resultatene som ble observert i klinisk praksis er i overensstemmelse med den etablerte sikkerhetsprofilen for denne indikasjonen.

I en ikke-intervensjonsstudie etter markedsføring hos mer enn 40 000 pasienter uten tidligere kreft fra fire land, ble rivaroksaban forskrevet til behandling eller forebygging av DVT og LE. Hendelsesratene per 100 pasientår for symptomatisk / klinisk manifisert VTE / tromboemboliske hendelser som resulterte i sykehusinnleggelse var fra 0,64 (95 % KI 0,40-0,97) i Storbritannia til 2,30 (95 % KI 2,11-2,51) i Tyskland. Blødning som resulterte i sykehusinnleggelse forekom ved hendelsesrater per 100 pasientår 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 annen blødning.

Pasienter med høy risiko for trippel-positiv antifosfolipidsyndrom
I en forskerfinansiert, randomisert, åpen, multisenterstudie med blindet endepunktsvurdering, ble rivaroksaban sammenlignet med warfarin hos pasienter med tidligere trombose, diagnostisert med antiforsfolipidsyndrom og med høy risiko for tromboemboliske hendelser (positive for alle 3 antifosfolipidtester: lupus antikoagulant, antikardiolipin antistoffer, og anti-beta 2-glykoprotein I antistoffer). Studien ble avsluttet tidlig etter registrering av 120 pasienter, som følge av overflødige hendelser hos pasientene i rivaroksaban-armen. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 569 dager. 59 pasienter var randomisert til 20 mg rivaroksaban (15 mg hos pasienter med kreatinin clearance (CrCl) <50 ml/min) og 61 pasienter til warfarin (INR 2,0-3,0). Tromboemboliske hendelser forekom hos 12% av pasientene randomisert til rivaroksaban (4 iskemiske slag og 3 hjerteinfarkt). Ingen hendelser var rapportert hos pasienter randomisert til warfarin. Alvorlige blødninger oppstod hos 4 pasienter (7 %) i rivaroksabangruppen og hos 2 pasienter (3 %) i warfaringruppen.

Pediatrisk populasjon
Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Xarelto i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved forebygging av tromboemboliske hendelser (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Rivaroksaban absorberes raskt med maksimumskonsentrasjoner (C_{max}) 2-4 timer etter tablettinntak. Oral absorpsjon av rivaroksaban er nesten fullstendig og oral biotilgjengelighet er høy (80-100 %) for tablettdosen på 2,5 mg og 10 mg, uavhengig av om dosen tas på fastende eller ikke-fastende mage. Matinntak påvirker ikke AUC eller C_{max} ved dosen 2,5 mg og 10 mg rivaroksaban. Rivaroksaban 2,5 mg og 10 mg tabletter kan tas med eller uten mat. Rivaroksabans farmakokinetikk er nærmest lineær opp til ca. 15 mg en gang daglig. Ved høyere dose rivaroksaban vises en oppløsningsbegrenset absorpsjon med nedsatt biotilgjengelighet og redusert absorpsjonshastighet ved økt dose. Dette er mer tydelig ved faste enn etter matinntak. Variasjonen i rivaroksabans farmakokinetikk er moderat med interindividuell variasjon (CV %) i området 30-40 %, unntatt på operasjonsdagen og påfølgende dag, da variasjonen i eksponering er høy (70 %).
Absorpsjon av rivaroksaban er avhengig av hvor i gastrointestinaltrakten det frigjøres. Sammenlignet med tabletter sees en reduksjon i AUC og C_{max} på henholdsvis 29 % og 56 % når rivaroksaban granulat frigjøres i proksimal tynntarm. Eksponeringen er ytterligere redusert når rivaroksaban frigjøres i distal tynntarm eller i oppadstigende tykktarm. Administrering av rivaroksaban utenfor magesekken bør derfor unngås da dette kan føre til redusert absorpsjon og tilsvarende redusert eksponering for rivaroksaban.
Biotilgjengelighet (AUC og C_{max}) for 20 mg rivaroksaban administrert oralt som en hel tablett er tilsvarende som for en knust tablett blandet i eplepuré, eller løst opp i vann og administrert via magesonde etterfulgt av et flytende måltid. Ut fra den forutsigbare, doseproposjonale farmakokinetiske profilen for rivaroksaban gjelder sannsynligvis resultatene for biotilgjengelighet i denne studien også for lavere rivaroksabandoser.

Distribusjon
Bindingen til plasmaproteiner hos menneske er høy, ca. 92-95 %, der det meste er bundet til serumalbumin. Distribusjonsvolumet er moderat, V_{ss} er ca. 50 liter.

Biotransformasjon og eliminasjon
Ca. 2/3 av rivaroksabandosen gjennomgår metabolsk nedbrytning, der halvparten utskilles renalt og den andre halvparten utskilles via fæces. Den siste 1/3 av administrert dose gjennomgår direkte renal utskillelse i form av uforandret virkestoff i urinen, hovedsakelig via aktiv renal sekresjon.
Rivaroksaban metaboliseres via CYP3A4, CYP2J2 og CYP-uavhengige mekanismer. Oksidativ nedbryting av morfolinondelen og hydrolyse av amidbindingene er de viktigste biotransformasjonsstedene. Basert på in vitro-undersøkelser er rivaroksaban et substrat for transportproteinene P-gp (P-glykoprotein) og Bcrp (brystkreftresistensprotein).
Uforandret rivaroksaban er den viktigste komponenten i humant plasma, uten hovedmetabolitter eller aktive sirkulerende metabolitter til stede. Med en systemisk clearance på ca. 10 liter/time kan rivaroksaban klassifiseres som en forbindelse med lav clearance. Etter intravenøs tilførsel av en 1 mg dose er eliminasjonshalveringstiden ca. 4,5 timer. Etter oral tilførsel blir eliminasjonen begrenset av absorpsjonshastigheten. Eliminasjon av rivaroksaban fra plasma skjer med en terminal halveringstid på 5-9 timer hos unge personer og med en terminal halveringstid på 11-13 timer hos eldre.

Spesielle populasjoner
Kjønn
Det var ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikk og farmakodynamikk mellom mannlige og kvinnelige pasienter.

Eldre
Eldre pasienter hadde høyere plasmakonsentrasjon enn yngre, med gjennomsnittlige AUC-verdier som var ca. 1,5 ganger høyere, hovedsakelig på grunn av redusert (tilsynelatende) total og renal clearance. Ingen dosejustering er nødvendig.

Forskjellige vektkategorier
Svært høy eller svært lav kroppsvekt (<50 kg eller >120 kg) påvirket bare i liten grad plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban (under 25 %). Ingen dosejustering er nødvendig.

Interetniske forskjeller
Det er ikke sett klinisk relevante interetniske forskjeller mellom hvite, afroamerikanere, latinamerikanske, japanske eller kinesiske pasienter når det gjelder rivaroksabans farmakokinetikk og farmakodynamikk.

Nedsatt leverfunksjon
Hos cirrhotiske pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (klassifisert som Child Pugh A) var det kun mindre endringer i rivaroksabans farmakokinetikk (gjennomsnittlig økning i rivaroksabans AUC på 1,2 ganger). Dette var nesten sammenlignbart med den friske kontrollgruppen. Hos cirrhotiske pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (klassifisert som Child Pugh B), var det en signifikant økning i rivaroksabans gjennomsnittlige AUC på 2,3 ganger sammenlignet med friske frivillige. AUC for ubundet rivaroksaban var økt 2,6 ganger. Disse pasientene hadde også redusert renal utskillelse av rivaroksaban, tilsvarende som hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Det foreligger ingen data fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.
Hemmingen av faktor Xa-aktivitet var økt med en faktor på 2,6 hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske frivillige. Forlengelse av PT var økt på lignende måte med en faktor på 2,1. Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon var mer følsomme for rivaroksaban, noe som resulterte i en brattere kurve i forholdet PK/PD mellom konsentrasjon og PT.
Rivaroksaban er kontraindisert hos pasienter med leversykdom med mulig koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkludert cirrhotiske pasienter med Child Pugh B og C) (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon
Det var en økning i rivaroksabannivået som korrelerte med den nedsatte nyrefunksjonen målt ved kreatininclearance. Hos personer med lett (kreatininclearance 50-80 ml/minutt), moderat (kreatininclearance 30-49 ml/minutt) og alvorlig (kreatininclearance 15-29 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon var plasmakonsentrasjonene av rivaroksaban (AUC) økt henholdsvis 1,4, 1,5 og 1,6 ganger. Tilsvarende økninger i farmakodynamiske effekter var mer uttalte. Ved lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon var den generelle hemmingen av faktor Xa-aktivitet økt med en faktor på henholdsvis 1,5, 1,9 og 2,0

sammenlignet med friske frivillige. Forlengelsen av PT var tilsvarende økt med en faktor på henholdsvis 1,3, 2,2 og 2,4. Det foreligger ingen data fra pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt.
På grunn av den høye plasmaproteinbindingen er rivaroksaban antagelig ikke dialyserbart.
Bruk hos pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt anbefales ikke. Rivaroksaban skal brukes med forsiktighet hos pasienter med kreatininclearance 15-29 ml/minutt (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske data hos pasienter
Hos pasienter som fikk 10 mg rivaroksaban én gang daglig til forebygging av VTE var den geometriske gjennomsnittskonsentrasjonen (90 % prediksjonsintervall) 2-4 timer og ca. 24 timer etter dosering (som tilsvarer cirka maksimum- og minimumskonsentrasjoner i doseringsintervallet) henholdsvis 101 (7-273) og 14 (4-51) mikrogram/liter.

Forholdet farmakokinetikk/farmakodynamikk
Det farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) forholdet mellom rivaroksabans plasmakonsentrasjon og ulike farmakodynamiske endepunkter (faktor Xa-hemming, PT, aPTT, Heptest) har vært undersøkt etter administrering av ulike doser (5-30 mg to ganger daglig). Forholdet mellom rivaroksabankonsentrasjonen og faktor Xa-aktiviteten ble best beskrevet ved en E_{max}-modell. For PT beskrev vanligvis den lineære modellen dataene bedre. Avhengig av hvilke PT-reagenser som ble benyttet, varierte hellingsgraden betydelig. Når Neoplastin PT ble brukt var baseline for PT ca. 13 sekunder og hellingsgraden var rundt 3 til 4 sekunder/(100 mikrogram/liter). Resultatet av PK/PD analysen i fase II og III var sammenfallende med data fra friske frivillige. Hos pasienter ble baseline for faktor Xa og PT påvirket av operasjonen og resulterte i en forskjell i hellingsgraden til konsentrasjon-PT mellom dagen etter operasjonen og steady state.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt er ikke fastslått for indikasjonen primær forebygging av VTE for barn og ungdom opptil 18 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkeltdose, fototoksisitet, gentoksisitet, karsinogenitet og juvenil toksisitet.
Effekter sett ved toksisitetstester ved gjentatt dosering skyldes i hovedsak overdreven farmakodynamisk aktivitet av rivaroksaban. Hos rotte ble det sett økte IgG og IgA plasmanivåer ved klinisk relevante eksponeringsnivåer.
Det ble ikke sett effekter på fertilitet hos hann- eller hunnrotter. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter relatert til rivaroksabans farmakologiske virkningsmekanisme (det vil si blødningskomplikasjoner). Embryo-føtal toksisitet (post-implantasjonstap, retardert/progressiv bendannelse, multiple svakt fargede leverflekker) og en økt forekomst av vanlige misdannelser så vel som placentale forandringer er sett ved klinisk relevante plasmakonsentrasjoner. I de pre- og postnatale studiene hos rotte ble det sett redusert overlevelse for avkom ved doser som var toksiske for mordyret.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne
Cellulose, mikrokrystallinsk
Krysskarmellosenatrium
Laktosemonohydrat
Hypromellose (2910)
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Filmdrasjering
Makrogol (3350)

Hypromellose (2910)
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, rødt (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

Knuste tabletter
Knuste rivaroksabantabletter er stabile i vann og i eplepuré i opptil 4 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Esker inneholder 5, 10, 14, 28, 30 eller 98 filmdrasjerte tabletter i blistere av PP/aluminiumsfolie.
Esker inneholder 10 x 1 eller 100 x 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblistere av PP/aluminiumsfolie.
Multipakninger inneholder 10 pakninger med 10 x 1 (100) filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblistere av PP/aluminiumsfolie.
Esker inneholder 5, 10 or 30 filmdrasjerte tabletter i blistere av PVC/PVDC/aluminiumsfolie.

HDPE-boks med skrulokk av PP inneholder 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Knuste tabletter
Rivaroksabantabletter kan knuses og suspenderes i 50 ml vann og administreres via nasogastrisk sonde eller magesonde etter å ha bekreftet gastrisk plassering av sonden. Etterpå bør sonden skylles med vann. Siden rivaroksabanabsorbsjon er avhengig av hvor virkestoffet frigjøres, skal administrering av rivaroksaban distalt for magen unngås, da dette kan føre til redusert absorbsjon og dermed redusert eksponering for virkestoffet. Enteral mating er ikke nødvendig umiddelbart etter administrering av tablettene på 10 mg.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. september 2008
Dato for siste fornyelse: 22. mai 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu/.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 15 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 15 mg rivaroksaban.

Hjelpestoff med kjent effekt
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 24,13 mg laktose (som monohydrat), se pkt. 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Røde, runde, bikonvekse tabletter (diameter 6 mm, krumningsradius 9 mm) merket med BAYER-korset på den ene siden og "15" og en trekant på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Voksne
Forebygging av slag og systemisk emboli hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, slik som kongestiv hjertesvikt, hypertensjon, alder ≥75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall.

Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne. (For LE-pasienter som er hemodynamisk ustabile, se pkt. 4.4.)

Pediatrisk populasjon
Behandling av venøs tromboembolisme (VTE) og forebygging av tilbakevendende VTE hos barn og ungdom under 18 år, som veier fra 30 kg til 50 kg, etter minst 5 dager med innledende parenteral behandling med antikoagulanter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering
Forebygging av slag og systemisk emboli hos voksne
Anbefalt dose er 20 mg én gang daglig. Dette er også anbefalt maksimal dose.

Behandling med Xarelto bør pågå over lengre tid forutsatt at fordeler ved forebygging av slag og systemisk emboli er større enn risikoen for blødninger (se pkt. 4.4).

Dersom en dose glemmes bør pasienten ta Xarelto umiddelbart og fortsette neste dag som anbefalt med én daglig dose. Dobbel dose skal ikke tas i løpet av én og samme dag som erstatning for en glemt dose.

Behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne
Anbefalt dose ved oppstart av behandling av akutt DVT eller LE er 15 mg to ganger daglig de første 3 ukene, deretter 20 mg én gang daglig ved fortsatt behandling og forebygging av tilbakevendende DVT og LE.

Kort behandlingsvarighet (minst 3 måneder) bør vurderes hos pasienter med DVT eller LE som fremkalles av alvorlige forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig stor operasjon eller traume). Lengre behandlingsvarighet bør vurderes hos pasienter hvor DVT eller LE ikke har sammenheng med alvorlige, forbigående risikofaktorer, DVT eller LE uten utløsende faktorer eller en historie med tilbakevendende DVT eller LE.

Når forlenget forebygging av tilbakevendende DVT og LE er indisert (etter fullføring av minst 6 måneders behandling for DVT eller LE), er anbefalt dose 10 mg én gang daglig. Hos pasienter hvor risikoen for tilbakevendende DVT eller LE er ansett som høy, f.eks. hos de med kompliserte komorbiditeter eller som har utviklet tilbakevendende DVT eller LE ved forlenget forebyggende behandling med Xarelto 10 mg én gang daglig, bør en dose på Xarelto 20 mg én gang daglig vurderes.

Behandlingsvarighet og valg av dose bør bestemmes individuelt etter nøye vurdering av behandlingens nytte veid mot risiko for blødninger (se pkt. 4.4).

	Tidsperiode	Doseringsplan	Total daglig dose
Behandling og forebygging av tilbakevendende DVT og LE	Dag 1-21	15 mg to ganger daglig	30 mg
	Fra og med dag 22	20 mg én gang daglig	20 mg
Forebygging av tilbakevendende DVT og LE	Etter fullføring av minst 6 måneders behandling for DVT eller LE	10 mg én gang daglig eller 20 mg én gang daglig	10 mg eller 20 mg

For å lette overgangen fra dosering med 15 mg til 20 mg etter dag 21, finnes det en 4-ukers startpakning med Xarelto til behandling av DVT/LE.

Dersom en dose glemmes i fasen med 15 mg to ganger daglig (dag 1-21) bør pasienten ta Xarelto umiddelbart for å sikre inntaket på 30 mg Xarelto per dag. I dette tilfellet kan to 15 mg tabletter tas samtidig. Neste dag bør pasienten fortsette som anbefalt med 15 mg to ganger daglig.

Dersom en dose glemmes i fasen med administrering én gang daglig bør pasienten ta Xarelto umiddelbart, og neste dag fortsette som anbefalt med én daglig dose. Dobbel dose skal ikke tas i løpet av én og samme dag som erstatning for en glemt dose.

Behandling av VTE og forebygging av VTE-tilbakefall hos barn og ungdom
Xarelto-behandling hos barn og ungdom under 18 år skal initieres etter minst 5 dager med innledende parenteral antikoagulantbehandling (se pkt. 5.1).

Dosen for barn og ungdom beregnes basert på kroppsvekt.
- Kroppsvekt fra 30 til 50 kg:
  en daglig dose på 15 mg rivaroksaban anbefales. Dette er den maksimale daglige dosen.
- Kroppsvekt på over 50 kg:
  en daglig dose på 20 mg rivaroksaban anbefales. Dette er den maksimale daglige dosen.
- Les preparatomtalen for Xarelto granulat til mikstur, suspensjon i forbindelse med pasienter som veier under 30 kg.

Vekten til et barn bør overvåkes, og dosen vurderes regelmessig. Dette er for å sikre at en terapeutisk dose opprettholdes. Dosejusteringer skal kun skje basert på endringer i kroppsvekt.

Behandling bør fortsettes i minst 3 måneder hos barn og ungdom. Behandling kan forlenges i opptil 12 måneder når det er klinisk nødvendig. Det er ingen data tilgjengelig hos barn som støtter en dosereduksjon etter 6 måneders behandling. Nytte- og risikoforholdet ved fortsatt behandling etter 3 måneder bør vurderes på individuell basis og ta hensyn til risikoen for tilbakevendende trombose kontra potensiell blødningsrisiko.

Dersom en dose glemmes, må den glemte dosen tas så snart som mulig etter at det oppdages, men kun på samme dag. Hvis dette ikke er mulig, skal pasienten hoppe over dosen og fortsette med neste dose som forskrevet. Pasienten skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Overgang fra vitamin K-antagonister (VKA) til Xarelto
- Forebyggende behandling av slag og systemisk emboli:
  VKA-behandling bør avbrytes og behandling med Xarelto initieres når INR (International Normalised Ratio) er ≤3,0.
- Behandling av DVT, LE og forebyggende behandling av tilbakefall hos voksne og behandling av VTE og forebyggende behandling av tilbakefall hos pediatriske pasienter:
  VKA-behandling bør avbrytes og behandling med Xarelto initieres når INR er ≤2,5.

Det er falsk økning i INR-verdiene etter inntak av Xarelto, når pasienter går over fra VKA til Xarelto. INR er ikke egnet til å måle antikoagulerende aktivitet for Xarelto og bør derfor ikke brukes (se pkt. 4.5).

Overgang fra Xarelto til vitamin K-antagonister (VKA)
Ved overgang fra Xarelto til VKA kan utilstrekkelig antikoagulering oppstå. Vedvarende tilstrekkelig antikoagulering bør sikres ved enhver overføring til en alternativ antikoagulant. Merk at Xarelto kan bidra til økt INR.
Ved overgang fra Xarelto til VKA, bør VKA gis samtidig inntil INR er ≥2,0. I de første to dagene i overgangsperioden bør standard initiell VKA-dosering benyttes, etterfulgt av VKA-dosering i henhold til INR-testing. Mens pasientene bruker både Xarelto og VKA bør INR ikke testes før det har gått minst 24 timer siden forrige dose, men før neste dose med Xarelto. Så snart Xarelto er seponert kan pålitelig INR-testing tidligst utføres 24 timer etter den siste dosen (se pkt. 4.5 og 5.2)

Pediatriske pasienter:
Barn som bytter behandling fra Xarelto til VKA må fortsette med Xarelto i 48 timer etter første dose med VKA. Etter 2 dager med samtidig administrering, skal det innhentes en INR før neste planlagte dose av Xarelto. Det anbefales at samtidig administrering av Xarelto og VKA opphører når INR er ≥ 2,0. Når Xarelto seponeres, kan pålitelig INR-testing utføres 24 timer etter den siste dosen (se over og pkt. 4.5).

Overgang fra parenterale antikoagulanter til Xarelto
Hos voksne og pediatriske pasienter som samtidig får en parenteral antikoagulant, seponeres den parenterale antikoagulanten og Xarelto gis 0-2 timer før den neste planlagte dosen av det parenterale legemidlet (f.eks. lavmolekylært heparin) skulle vært gitt, eller når et kontinuerlig administrert parenteralt legemiddel seponeres (f.eks. intravenøst ufraksjonert heparin).

Overgang fra Xarelto til parenterale antikoagulanter
Seponer Xarelto og gi den første dosen med parenteral antikoagulant når neste dose med Xarelto skulle vært gitt.

<u>Spesielle populasjoner</u>
Nedsatt nyrefunksjon
Voksne:
Begrensede kliniske data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-29 ml/minutt) indikerer at plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban er signifikant forhøyet. Xarelto skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Bruk hos pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

Til pasienter med moderat (kreatininclearance 30-49 ml/minutt) eller alvorlig (kreatininclearance 15-29 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon gjelder følgende doseanbefalinger:

- Til forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer er anbefalt dose 15 mg én gang daglig (se pkt. 5.2).

- Til behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE: Pasienter bør behandles med 15 mg to ganger daglig i de 3 første ukene.

Deretter, når anbefalt dose er 20 mg én gang daglig, skal en dosereduksjon fra 20 mg én gang daglig til 15 mg én gang daglig vurderes dersom pasientens antatte blødningsrisiko er høyere enn risikoen for tilbakevendende DVT og LE. Anbefalingen om bruk av 15 mg er basert på farmakokinetisk modellering og er ikke undersøkt ved disse kliniske forholdene (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2).
Når den anbefalte dosen er 10 mg én gang daglig, er ingen dosejustering av den anbefalte dosen nødvendig.

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 ml/minutt) (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon:
- Barn og ungdom med lett nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate på 50-80 ml/minutt/1,73 m^2): ingen dosejustering er nødvendig basert på data hos voksne og begrensede data hos pediatriske pasienter (se pkt. 5.2).
- Barn og ungdom med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate på < 50 ml/minutt/1,73 m^2): Xarelto anbefales ikke fordi det ikke finnes noen tilgjengelige kliniske data (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon
Xarelto er kontraindisert hos pasienter med leversykdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkludert cirrhosepasienter med Child Pugh B og C (se pkt. 4.3 og 5.2).
Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data hos barn med nedsatt leverfunksjon.

Eldre
Ingen dosejustering (se pkt. 5.2)

Kroppsvekt
Ingen dosejustering for voksne (se pkt. 5.2)
Hos pediatriske pasienter fastslås dosen basert på kroppsvekt.

Kjønn
Ingen dosejustering (se pkt. 5.2)

Pasienter som gjennomgår konvertering
Behandling med Xarelto kan inititeres eller fortsettes hos pasienter som har behov for konvertering.
Ved transøsofageal ekkokardiografi-veiledet konvertering hos pasienter som tidligere ikke er behandlet med antikoagulanter, skal behandling med Xarelto igangsettes minst 4 timer før konvertering for å sikre tilstrekkelig antikoagulering (se pkt. 5.1 og 5.2). For alle pasienter bør det før konvertering innhentes en bekreftelse på at Xarelto er tatt i henhold til forskrivning. Beslutning om initiering og varighet av behandling skal ta hensyn til gjeldende retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling for pasienter som gjennomgår konvertering.

Pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som gjennomgår PCI (perkutan koronarintervensjon) med innsetting av stent
Det er begrenset erfaring med en redusert dose på 15 mg Xarelto én gang daglig (eller 10 mg Xarelto én gang daglig for pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-49 ml/minutt)) i tillegg til en P2Y12-hemmer i maksimalt 12 måneder til pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som har behov for perorale antikoagulanter og som gjennomgår PCI med innsetting av stent (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av Xarelto hos barn i alderen 0 til < 18 år har ikke blitt fastslått ved indikasjonen forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer. Det finnes ingen tilgjengelige data. Det anbefales derfor ikke til bruk hos barn under 18 år ved andre indikasjoner enn ved behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE.

Administrasjonsmåte
Voksne
Xarelto er til oral bruk.
Tablettene skal tas sammen med mat (se pkt. 5.2).

Knuste tabletter
Til pasienter som ikke kan svelge hele tabletter, kan Xarelto-tabletten knuses og blandes med vann eller eplepuré umiddelbart før bruk og administreres oralt. Umiddelbart etter administrering av knuste Xarelto filmdrasjerte tabletter 15 mg eller 20 mg bør mat inntas.
Den knuste tabletten kan også gis via magesonde (se pkt. 5.2 og 6.6).

Barn og ungdom som veier mellom 30 kg og 50 kg
Xarelto er til oral bruk.
Pasienten skal bes om å svelge tabletten med væske. Den bør også tas sammen med mat (se pkt. 5.2).
Tablettene bør tas med ca. 24 timers mellomrom.

Hvis pasienten gulper opp dosen eller kaster opp innen 30 minutter etter å ha fått dosen, skal det gis en ny dose. Men hvis pasienten kaster opp over 30 minutter etter dosen, skal dosen ikke gis på nytt og den neste dosen skal tas som planlagt.

Tabletten må ikke deles i et forsøk på å gi en del av en tablettdose.

Knuste tabletter
For pasienter som ikke er i stand til å svelge hele tabletter, bør Xarelto granulat til mikstur, suspensjon brukes.
Hvis miksturen ikke er umiddelbart tilgjengelig når doser på 15 mg eller 20 mg rivaroksaban er forskrevet, kan disse gis ved å knuse tablettene på 15 mg eller 20 mg og blande dem med vann eller eplepuré umiddelbart før oral administrering.
Den knuste tabletten kan gis via nasogastrisk sonde eller magesonde (se pkt. 5.2 og 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktiv klinisk signifikant blødning.

Lesjoner eller tilstander, dersom dette anses å være en betydelig risiko for alvorlig blødning. Dette kan omfatte nåværende eller nylig gastrointestinal ulcussykdom, eksisterende ondartede svulster med høy risiko for blødning, nylig skade i hjerne eller ryggrad, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, ryggrad eller øyeregion, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliter.

Samtidig behandling med alle andre antikoagulanter, f.eks. ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinuks etc.), orale antikoagulanter (warfarin, dabigatraneteksilat, apixaban etc.), unntatt i spesielle tilfeller ved bytte av antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 4.2) eller når ufraksjonert heparin administreres i doser som er nødvendig for å holde sentralt vene- eller arteriekateter åpent (se pkt. 4.5).

Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkludert cirrhosepasienter med Child Pugh B og C (se pkt. 5.2).

Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Klinisk overvåking i tråd med praksis for antikoagulasjon er anbefalt gjennom hele behandlingsperioden.

Blødningsrisiko
Som med andre antikoagulanter, skal pasienter som bruker Xarelto observeres nøye for tegn på blødning. Det er anbefalt å bruke det med forsiktighet ved tilstander med økt risiko for blødning. Administrering av Xarelto skal avbrytes dersom det oppstår alvorlig blødning (se pkt. 4.9).

I de kliniske studiene ble blødninger i slimhinner (dvs. epistaksis, gingival-, gastrointestinal-, og urogenitalblødninger, inkludert unormale vaginalblødninger eller økte menstruasjonsblødninger) og anemi sett hyppigere under langtidsbehandling med rivaroksaban sammenlignet med VKA-behandling. I tillegg til egnet klinisk overvåking kan derfor laboratorietester av hemoglobin/hematokrit være nyttig for å oppdage skjulte blødninger og fastslå klinisk relevans av synlige blødninger, der dette anses som hensiktsmessig.

Flere undergrupper av pasienter, som beskrevet nedenfor, har økt blødningsrisiko. Disse pasientene må overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på blødningskomplikasjoner og anemi etter at behandlingen er startet (se pkt. 4.8).
Uforklarlige fall i hemoglobinnivået eller blodtrykket må undersøkes med tanke på å lokalisere blødningen.

Selv om behandling med rivaroksaban ikke krever rutinemessig overvåking av eksponering, kan rivaroksabannivåer målt ved hjelp av kalibrerte kvantitative anti-faktor Xa-tester være nyttige i unntakstilfeller der kunnskap om rivaroksabaneksponering kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser, f.eks. ved overdosering og hastekirurgi (se pkt. 5.1 og 5.2).

Pediatrisk populasjon
Det er begrensede data hos barn med cerebral vene- og sinusvenetrombose som har infeksjon i sentralnervesystemet (se pkt. 5.1). Riskoen for blødning bør evalueres nøye før og under behandling med rivaroksaban.

Nedsatt nyrefunksjon
Hos voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt) kan plasmanivået av rivaroksaban være signifikant forhøyet (gjennomsnittlig 1,6 ganger), noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Xarelto må brukes med forsiktighet hos pasienter med kreatininclearance 15-29 ml/minutt. Bruk hos pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt anbefales ikke (se pkt. 4.2 og 5.2).
Xarelto bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon som samtidig får andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban (se pkt. 4.5).
Xarelto anbefales ikke hos barn og ungdom med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate på < 50 ml/minutt/1,73 m^2), da det ikke finnes noen tilgjengelige kliniske data.

Interaksjon med andre legemidler
Xarelto anbefales ikke brukt hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med azolantimykotika (som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) eller HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir). Disse virkestoffene er kraftige hemmere av både CYP3A4 og P-gp og kan derfor føre til en klinisk relevant økning (gjennomsnittlig 2,6 ganger) i plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban, og dermed økt blødningsrisiko. Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data hos barn som får samtidig systemisk behandling med sterke hemmere av både CYP 3A4 og P-gp (se pkt. 4.5).

Det må utvises forsiktighet ved samtidig behandling med legemidler som påvirker hemostasen, f.eks. ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), acetylsalisylsyre og blodplateaggregasjonshemmere eller selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI). Til pasienter med risiko for ulcerøs gastrointestinal sykdom kan passende profylaktisk behandling vurderes (se pkt. 4.5).

Andre risikofaktorer for blødning
Som med andre antitrombotiske midler er rivaroksaban ikke anbefalt hos pasienter med økt blødningsrisiko, f.eks. ved:
- kongenitale eller ervervede blødningsforstyrrelser
- ukontrollert, alvorlig arteriell hypertensjon

- annen gastrointestinal sykdom utenom aktiv ulcerasjon som potensielt kan føre til blødningskomplikasjoner (f.eks. inflammatorisk tarmsykdom, øsofagitt, gastritt og gastroøsofageal reflukssykdom)
- vaskulær retinopati
- bronkiektasi eller tidligere blødning i lungene

Pasienter med kreft
Pasienter med ondartet sykdom kan samtidig ha høyere risiko for blødning og trombose. Den individuelle fordelen med antitrombotisk behandling bør veies opp mot risiko for blødning hos pasienter med aktiv kreft, avhengig av tumorplassering, antineoplastisk behandling og sykdomsstadium. Tumorer i mage-tarmkanalen eller urogenitalsystemet har vært assosiert med en økt risiko for blødning under behandling med rivaroksaban.
Hos pasienter med ondartede neoplasmer med høy risiko for blødning er bruk av rivaroksaban kontraindisert (se pkt. 4.3).

Pasienter med kunstige klaffer
Rivaroksaban skal ikke brukes som tromboseprofylakse hos pasienter som nylig har fått utført kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVR). Sikkerhet og effekt av Xarelto er ikke undersøkt hos pasienter med kunstige hjerteklaffer. Det finnes derfor ingen data som støtter at Xarelto gir tilstrekkelig antikoagulasjon hos denne pasientpopulasjonen. Behandling med Xarelto anbefales derfor ikke til disse pasientene.

Pasienter med antifosfolipid syndrom
Direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK) inkludert rivaroksaban er ikke anbefalt hos pasienter med tidligere trombose som er diagnostisert med antifosfolipidsyndrom. Dette gjelder særlig pasienter som er trippel-positive (for lupus antikoagulant, antikardiolipin antistoffer, og anti-beta 2-glykoprotein I antistoffer). Behandling med DOAKer kan være assosiert med økt forekomst av tilbakevendende trombotiske hendelser, sammenlignet med behandling med vitamin K-antagonister.

Pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som gjennomgår PCI med innsetting av stent
Kliniske data fra en intervensjonsstudie med hovedformål å vurdere sikkerheten hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som gjennomgår PCI med innsetting av stent, er tilgjengelige. Data vedrørende effekt hos denne populasjonen er begrenset (se pkt. 4.2 og 5.1). Det foreligger ingen data for slike pasienter med slag/ forbigående iskemisk anfall (TIA) i anamnesen.

LE-pasienter som er hemodynamisk ustabile eller pasienter som trenger trombolyse eller lungeembolektomi
Xarelto er ikke anbefalt som et alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile eller som kan få trombolyse eller lungeembolektomi, da sikkerhet og effekt for Xarelto ikke er fastslått ved slike kliniske tilstander.

Spinal-/epiduralanestesi eller -punksjon
Når nevroaksial anestesi (spinal-/epiduralanestesi) eller spinal-/epiduralpunksjon brukes, har pasienter som behandles med antitrombotiske midler til forebygging av tromboemboliske komplikasjoner, risiko for å utvikle epiduralt eller spinalt hematom som kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Risikoen for slike hendelser kan øke ved postoperativ bruk av inneliggende epiduralkatetre eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen. Risikoen kan også øke ved traumatisk eller gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasientene må overvåkes hyppig med tanke på tegn og symptomer på nedsatt nevrologisk funksjon (f.eks. nummenhet eller svakhet i bena, tarm- eller blæredysfunksjon). Ved nevrologisk utfall er rask diagnostisering og behandling nødvendig. Før nevroaksial intervensjon må legen veie de potensielle fordelene opp mot risiko hos antikoagulerte pasienter og hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse. I slike situasjoner er det ingen klinisk erfaring med bruk av 15 mg rivaroksaban.
For å redusere mulig risiko for blødninger som er forbundet med samtidig bruk av rivaroksaban og nevroaksial anestesi (epidural/spinal) eller spinalpunksjon, bør det tas hensyn til den farmakokinetiske profilen for rivaroksaban. Innsetting og uttak av et epiduralkateter eller lumbalpunksjon utføres helst når antikogulanteffekten for rivaroksaban er beregnet å være lav. Det eksakte tidspunktet for å oppnå en tilstrekkelig lav antikoagulanteffekt hos hver enkelt pasient er imidlertid ukjent og bør veies opp mot hvor mye den diagnostiske prosedyren haster.

Basert på den generelle PK-karakterisitikken ved minst 2x halveringstiden, bør det gå minst 18 timer etter siste administrering av rivaroksaban hos unge voksne pasienter og 26 timer hos eldre pasienter før et epiduralkateter fjernes (se pkt. 5.2). Etter at kateteret er fjernet, bør det gå minst 6 timer før administrering av den neste rivaroksabandosen.
Ved traumatisk punksjon må administrering av rivaroksaban utsettes i 24 timer.
Det finnes ingen tilgjengelige data om timing av innsetting eller fjerning av nevroaksialt kateter hos barn som er under behandling med Xarelto. I slike tilfeller skal rivaroksaban seponeres og en kortvirkende parenteral antikoagulant vurderes.

Doseringsanbefalinger før og etter invasive prosedyrer og kirurgiske inngrep
Dersom det er behov for en invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep bør behandlingen med Xarelto 15 mg avbrytes minst 24 timer før inngrepet, dersom dette er mulig og basert på en klinisk vurdering av legen. Dersom inngrepet ikke kan utsettes, skal økt blødningsrisiko vurderes mot behovet for rask utførelse av inngrepet.
Xarelto bør gjenopptas så snart som mulig etter invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep, dersom den kliniske situasjonen tillater dette og tilstrekkelig hemostase er etablert, noe som bestemmes av behandlende lege (se pkt. 5.2).

Eldre pasienter
Blødningsrisiko kan øke med økende alder (se pkt. 5.2).

Hudreaksjoner
Alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom) er rapportert etter markedsføring i forbindelse med bruk av rivaroksaban (se pkt. 4.8). Pasientene ser ut til å ha høyest risiko for å få disse reaksjonene tidlig i behandlingen: I de fleste tilfellene oppstår reaksjonene i løpet av de første ukene med behandling. Rivaroksaban bør seponeres umiddelbart ved tegn på alvorlig hudutslett (f.eks. utslett som sprer seg, hissig utslett og/eller blemmer), eller andre tegn på overfølsomhet som oppstår sammen med lesjoner på slimhinnene.

Informasjon om hjelpestoffer
Xarelto inneholder laktose. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenhet, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Omfanget av interaksjoner hos den pediatriske populasjonen er ikke kjent. Interaksjonsdataene angitt nedenfor ble innhentet hos voksne, og advarslene i pkt. 4.4 må tas med i betraktningen for den pediatriske populasjonen.

CYP3A4- og P-gp-hemmere
Samtidig administrering av rivaroksaban og ketokonazol (400 mg én gang daglig) eller ritonavir (600 mg to ganger daglig) økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC 2,6/2,5 ganger, og økte rivaroksabans gjennomsnittlige C_{max} med 1,7/1,6 ganger med signifikante økninger i farmakodynamiske effekter, noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Xarelto anbefales derfor ikke brukt hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med azolantimykotika som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol eller HIV-proteasehemmere. Disse virkestoffene er sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp (se pkt. 4.4).

Virkestoffer som er sterke hemmere av bare én av rivaroksabans eliminasjonsveier, enten CYP3A4 eller P-gp, forventes å øke plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban i mindre grad. Klaritromycin (500 mg to ganger daglig) f. eks., vurdert som en sterk hemmer av CYP3A4 og en moderat hemmer av P-gp, økte rivaroksabans gjennomsnittlig AUC med 1,5 ganger og C_{max} med 1,4 ganger. Interaksjonen med klaritromycin er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter. (Vedrørende pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 4.4).

Erytromycin (500 mg tre ganger daglig), som er en moderat hemmer av CYP3A4 og P-gp, økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC og C_{max} med 1,3 ganger. Interaksjonen med erytromycin er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter.
Hos personer med lett nedsatt nyrefunksjon økte erytromycin (500 mg tre ganger daglig) rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 1,8 ganger og C_{max} med 1,6 ganger sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon.
Hos personer med moderat nedsatt nyrefunksjon økte erytromycin rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 2,0 ganger og C_{max} med 1,6 ganger sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Effekten av erytromycin er additiv til nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Flukonazol (400 mg én gang daglig), som regnes som en moderat hemmer av CYP3A4, økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 1,4 ganger og gjennomsnittlige C_{max} med 1,3 ganger. Interaksjonen med flukonazol er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter. (Se pkt. 4.4 for pasienter med nedsatt nyrefunksjon).

Da det foreligger begrensede kliniske data for dronedaron, bør samtidig administrering med rivaroksaban unngås.

Antikoagulantia
Etter samtidig administrering av enoksaparin (40 mg enkeltdose) og rivaroksaban (10 mg enkeltdose), ble det observert en additiv effekt på anti-faktor Xa-aktiviteten uten noen tilleggseffekter på koagulasjonsprøver (PT, aPTT). Enoksaparin påvirket ikke rivaroksabans farmakokinetikk.
På grunn av den økte blødningsrisikoen må det utvises forsiktighet hvis pasienten samtidig behandles med andre antikoagulantia (se pkt. 4.3 og 4.4).

NSAIDs/blodplateaggregasjonshemmere
Det er ikke sett klinisk relevant forlengelse av blødningstiden etter samtidig administrering av rivaroksaban (15 mg) og 500 mg naproksen. Enkelte personer kan imidlertid ha en mer uttalt farmakodynamisk respons. Det er ikke sett klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ved samtidig administrering av rivaroksaban og 500 mg acetylsalisylsyre.
Klopidogrel (300 mg initialdose etterfulgt av 75 mg vedlikeholdsdose) viste ingen farmakokinetisk interaksjon med rivaroksaban (15 mg), men i en undergruppe av pasienter ble det observert en relevant økning i blødningstiden som ikke var forbundet med blodplateaggregasjon, P-selektin- eller GPIIb/IIIa-reseptornivåer.
Det må utvises forsiktighet hvis pasienten samtidig behandles med NSAIDs (inkludert acetylsalisylsyre) og blodplateaggregasjonshemmere, da disse legemidlene vanligvis øker blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

SSRI/SNRI
Som for andre antikoagulantia, finnes det en mulighet for at pasienter har økt risiko for blødninger ved samtidig bruk av SSRI eller SNRI, på grunn av effekten disse er rapportert å ha på blodplater. Ved samtidig bruk i det kliniske studie-programmet for rivaroksaban, ble numerisk høyere frekvens av alvorlige og ikke-alvorlige, klinisk relevante blødninger observert i alle behandlingsgruppene.

Warfarin
Hos pasienter som går over fra vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0-3,0) til rivaroksaban (20 mg) eller fra rivaroksaban (20 mg) til warfarin (INR 2,0-3,0) økte protrombintid/INR (Neoplastin) mer enn additivt (individuelle INR-verdier inntil 12 kan observeres), mens effekter på aPTT, hemming av faktor Xa-aktivitet og endogent trombinpotensial var additive.
Dersom det er behov for å teste de farmakodynamiske effektene av rivaroksaban i overgangsperioden kan anti-faktor Xa-aktivitet, PiCT (prothrombinase-induced clotting time) og HepTest brukes, da disse testene ikke påvirkes av warfarin. På den fjerde dagen etter siste warfarindose, viste alle testene (inkludert PT, aPTT, hemming av faktor Xa-aktiviet og ETP) kun effekten av rivaroksaban.

Dersom det er ønskelig å teste de farmakodynamiske effektene av warfarin i overgangsperioden, kan INR-målinger benyttes ved C_{trough} for rivaroksaban (24 timer etter forrige inntak av rivaroksaban), da denne testen påvirkes minimalt av rivaroksaban ved dette tidspunktet.
Ingen farmakokinetisk interaksjon er observert mellom warfarin og rivaroksaban.

CYP3A4-indusere
Samtidig administrering av rivaroksaban og den sterke CYP3A4-induseren rifampicin førte til en reduksjon på ca. 50 % i rivaroksabans gjennomsnittlige AUC, med parallelle reduksjoner i farmakodynamiske effekter. Samtidig bruk av rivaroksaban og andre sterke CYP3A4-indusere (f.eks. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller prikkperikum *(Hypericum perforatum*)) kan også føre til redusert plasmakonsentrasjon av rivaroksaban. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-indusere bør derfor unngås med mindre pasienten overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på trombose.

Annen samtidig behandling
Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ble observert da rivaroksaban ble gitt samtidig med midazolam (substrat for CYP3A4), digoksin (substrat for P-gp), atorvastatin (substrat for CYP3A4 og P-gp) eller omeprazol (protonpumpehemmer). Rivaroksaban verken hemmer eller induserer viktige CYP-isoformer som CYP3A4.

Laboratorieparametere
Koagulasjonsparametere (f.eks. PT, aPTT, HepTest) påvirkes som forventet i henhold til rivaroksabans virkningsmekanisme (se pkt. 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Sikkerhet og effekt av Xarelto har ikke blitt fastslått hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). På grunn av mulige reproduksjonstoksiske effekter, blødningsrisiko og funn som viser at rivaroksaban passerer placenta, er Xarelto kontraindisert hos gravide (se pkt. 4.3).
Kvinner i fertil alder bør unngå å bli gravide under behandling med rivaroksaban.

Amming
Sikkerhet og effekt av Xarelto har ikke blitt fastslått hos kvinner som ammer. Data fra dyr indikerer at rivaroksaban utskilles i morsmelk. Xarelto er derfor kontraindisert hos kvinner som ammer (se pkt. 4.3). Det må derfor tas en beslutning hvorvidt amming skal avbrytes eller om pasienten skal avslutte/avstå fra behandling.

Fertilitet
Det er ikke utført spesifikke studier med rivaroksaban for å undersøke effekten på fertilitet hos mennesker. I en studie med hann- og hunnrotter ble det ikke sett effekter på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Xarelto har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bivirkninger som synkope (frekvens: mindre vanlige) og svimmelhet (frekvens: vanlige) er rapportert (se pkt. 4.8). Pasienter som opplever disse bivirkningene bør ikke kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
Sikkerheten av rivaroksaban er evaluert i tretten pivotale fase III-studier (se tabell 1).

Totalt 69 608 voksne pasienter i nitten fase III-studier og 488 pediatriske pasienter i to fase II-studier og to fase III-studier ble eksponert for rivaroksaban.

Tabell 1: Antall pasienter, total døgndose og maksimal behandlingsvarighet i fase III-studier med voksne og pediatriske pasienter

Indikasjon	**Antall pasienter***	**Total døgndose**	**Maksimal behandlings-varighet**
Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi	6097	10 mg	39 dager
Forebygging av VTE hos klinisk syke pasienter	3997	10 mg	39 dager
Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall	6790	Dag 1-21: 30 mg Dag 22 osv.: 20 mg Etter minst 6 måneder: 10 mg eller 20 mg	21 måneder
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos nyfødte født på termin, og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	329	Dose justert etter kroppsvekt for å oppnå en tilsvarende eksponering som det som er observert hos voksne behandlet for DVT med 20 mg rivaroksaban én gang daglig	12 måneder
Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	7750	20 mg	41 måneder
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	10 225	Henholdsvis 5 mg eller 10 mg administrert samtidig med enten ASA (acetylsalisylsyre) eller ASA pluss klopidogrel eller tiklopidin	31 måneder
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom	18 244	5 mg administrert samtidig med ASA eller 10 mg alene	47 måneder
	3256**	5 mg administrert samtidig med ASA	42 måneder

* Pasienter som er eksponert for minst én dose rivaroksaban

** Fra VOYAGER PAD-studien

Bivirkningene som ble hyppigst rapportert hos pasienter som fikk rivaroksaban var blødninger (tabell 2) (se også pkt. 4.4 og "Beskrivelse av enkelte bivirkninger" nedenfor). Av blødningene som ble hyppigst rapportert var epistaksis (4,5 %) og blødning i gastrointestinaltraktus (3,8 %).

Tabell 2: Frekvens av episoder med blødning* og anemi hos pasienter eksponert for rivaroksaban på tvers av de fullførte fase III-studiene med voksne og pediatriske pasienter

Indikasjon	Enhver blødning	Anemi
Forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi	6,8 % av pasientene	5,9 % av pasientene
Forebygging av VTE hos klinisk syke pasienter	12,6 % av pasientene	2,1 % av pasientene
Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall	23 % av pasientene	1,6 % av pasientene
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos nyfødte født på termin, og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	39,5 % av pasientene	4,6 % av pasientene
Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	28 per 100 pasientår	2,5 per 100 pasientår
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	22 per 100 pasientår	1,4 per 100 pasientår
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom	6,7 per 100 pasientår	0,15 per 100 pasientår**
	8,38 per 100 pasientår#	0,74 per 100 pasientår***#

* For alle rivaroksabanstudiene ble alle blødningsepisoder registrert, rapportert og vurdert.
** I COMPASS-studien er det en lav forekomst av anemi, fordi det er brukt en selektiv tilnærming til registrering av bivirkninger.
*** En selektiv tilnærming til bivirkningsregistrering ble brukt
# Fra VOYAGER PAD-studien

Bivirkninger i tabellform
Frekvensene for bivirkningene som er rapportert med Xarelto hos voksne og pediatriske pasienter, er oppsummert i tabell 3 etter organklassesystem (MedDRA) og etter frekvens.

Frekvenser er definert som:
Svært vanlige (≥1/10)
Vanlige (≥1/100 til <1/10)
Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)
Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)
Svært sjeldne (<1/10 000)
Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Tabell 3: Alle bivirkninger rapportert hos voksne pasienter i kliniske fase III-studier eller under bruk etter markedsføring* og i to fase II-studier og to fase III-studier med pediatriske pasienter

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
Anemi (inkl. respektive laboratorieparametere)	Trombocytose (inkl. økt blodplatetall)[A], trombocytopeni			
Forstyrrelser i immunsystemet				

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
	Allergisk reaksjon, allergisk dermatitt, angioødem og allergisk ødem		Anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk	
Nevrologiske sykdommer				
Svimmelhet, hodepine	Cerebral og intrakraniell blødning, synkope			
Øyesykdommer				
Øyeblødninger (inkl. konjunktival blødning)				
Hjertesykdommer				
	Takykardi			
Karsykdommer				
Hypotensjon, hematom				
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
Epistaksis, hemoptyse			Eosinofil pneumoni	
Gastrointestinale sykdommer				
Gingival blødning, blødning i gastrointestinaltraktus (inkl. rektal blødning), gastrointestinale og abdominale smerter, dyspepsi, kvalme, obstipasjon[A], diaré, oppkast[A]	Munntørrhet			
Sykdommer i lever og galleveier				
Forhøyede transaminaser	Nedsatt leverfunksjon, forhøyet bilirubin, forhøyet alkalisk fosfatase i blodet[A], forhøyet GGT[A]	Gulsott, forhøyet konjugert bilirubin, (med eller uten samtidig forhøyet ALAT), kolestase, hepatitt (inkludert hepatocellulær skade)		
Hud- og underhudssykdommer				
Pruritus (inkl. mindre vanlige tilfeller av generalisert pruritus), utslett, ekkymose, kutan og subkutan blødning	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse DRESS-syndrom	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				
Smerter i ekstremiteter[A]	Hemartrose	Muskelblødning		Kompartmentsyndrom sekundært til en blødning
Sykdommer i nyre og urinveier				

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Blødninger i urogenitaltraktus (inkl. hematuri og menoragi[B]), nedsatt nyrefunksjon (inkl. forhøyet kreatinin i blod, forhøyet urea i blod)				Nyresvikt/akutt nyresvikt sekundært til en blødning som er tilstrekkelig til å forårsake hypoperfusjon, antikoagulantrelatert nefropati
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
Feber[A], perifert ødem, nedsatt generell styrke og energi (inkl. fatigue, asteni)	Uvelhet (inkl. sykdomsfølelse)	Lokalt ødem[A]		
Undersøkelser				
	Forhøyet LDH[A], forhøyet lipase[A], forhøyet amylase[A]			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer				
Blødning etter inngrep (inkl. postoperativ anemi og blødning fra sår), kontusjon, sårsekresjon[A]		Vaskulær pseudoaneurisme[C]		

A: Observert ved forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi

B: Observert som svært vanlig ved behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall hos kvinner <55 år

C: Observert som mindre vanlig ved forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom (etter perkutan koronarintervensjon)

* En forhåndsspesifisert selektiv tilnærming til bivirkningsregistreringen ble brukt i utvalgte fase III-studier. Forekomsten av bivirkninger økte ikke og ingen nye bivirkninger ble identifisert etter analyse av disse studiene.

Beskrivelse av enkelte bivirkninger

På grunn den farmakologiske virkningsmekanismen kan bruk av Xarelto være forbundet med økt risiko for skjult eller synlig blødning fra alt vev eller organer, noe som kan føre til posthemorragisk anemi. Tegn, symptomer og alvorlighetsgrad (inkludert dødelig utgang) vil variere ut fra lokalisering, grad eller omfang av blødningen og/eller anemien (se pkt. 4.9 "Behandling av blødninger"). I de kliniske studiene var blødninger i slimhinner (dvs. epistaksis, gingival-, gastrointestinal-, og urogenitalblødninger, inkludert unormale vaginalblødninger eller økte menstruasjonsblødninger) og anemi hyppigere ved langtidsbehandling med rivaroksaban enn ved VKA-behandling. I tillegg til egnet klinisk overvåking kan derfor laboratorietesting av hemoglobin/hematokrit være nyttig for å oppdage skjulte blødninger og fastslå klinisk relevans av synlige blødninger, der dette anses som hensiktsmessig. Blødningsrisikoen kan være økt hos visse pasientgrupper, f.eks. pasienter med ukontrollert alvorlig arteriell hypertensjon og/eller ved samtidig behandling som påvirker hemostasen (se pkt 4.4 "Blødningsrisiko"). Menstruasjonsblødninger kan øke og/eller bli forlenget. Blødningskomplikasjoner kan manifesteres som svakhet, blekhet, svimmelhet, hodepine eller uforklarlig hevelse, dyspné og uforklarlig sjokk. I noen tilfeller er symptomer på hjerteiskemi som brystsmerter eller angina pectoris observert som en konsekvens av anemi.

Kjente komplikasjoner sekundært til alvorlig blødning, slik som kompartmentsyndrom og nyresvikt pga. hypoperfusjon, eller antikoagulantrelatert nefropati er rapportert for Xarelto. Det må derfor tas hensyn til muligheten for blødning ved evaluering av tilstanden til enhver antikoagulert pasient.

Pediatrisk populasjon
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE
Sikkerhetsvurderingen hos barn og ungdom er basert på sikkerhetsdata fra to åpne fase II-studier og én åpen fase III-studie med aktive kontroller hos pediatriske pasienter i alderen nyfødt til under 18 år. Sikkerhetsfunnene var generelt sett tilsvarende for rivaroksaban og komparatoren i de forskjellige pediatriske aldersgruppene. Totalt var sikkerhetsprofilen hos de 412 barna og ungdommene som ble behandlet med rivaroksaban, tilsvarende den som ble observert hos den voksne populasjonen og samsvarende på tvers av aldersundergruppene, selv om vurderingen er begrenset av det lave antallet pasienter.
Hos pediatriske pasienter ble hodepine (svært vanlig, 16,7 %), feber (svært vanlig, 11,7 %), epistaksis (svært vanlig, 11,2 %), oppkast (svært vanlig, 10,7 %), takykardi (vanlig, 1,5 %), økning i bilirubin (vanlig, 1,5 %) og økt konjugert bilirubin (mindre vanlig, 0,7 %) rapportert oftere enn hos voksne. Som med den voksne populasjonen ble menoragi observert hos 6,6 % (vanlig) av jenter etter menarke. Trombocytopeni, som observert etter markedsføring i den voksne populasjonen, var vanlig (4,6 %) i kliniske studier med pediatriske pasienter. Bivirkningene hos pediatriske pasienter var hovedsakelig av mild til moderat alvorlighetsgrad.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Sjeldne tilfeller av overdoser opptil 1960 mg er rapportert. I tilfeller av overdosering skal pasienten overvåkes nøye for blødningskomplikasjoner eller andre bivirkninger (se pkt. «Behandling av blødninger»). Tilgjengelige data om barn er begrenset. Pga. begrenset absorpsjon forventes maksimal effekt og ingen ytterligere økning i gjennomsnittlig plasmaeksponering ved supraterapeutiske doser på 50 mg rivaroksaban eller høyere hos voksne, men det finnes ingen tilgjengelige data ved supraterapeutiske doser hos barn.
Et spesifikt reverseringsmiddel (andeksanet alfa) som motvirker rivaroksabans farmakodynamiske effekter er tilgjengelig for voksne, men er ikke fastslått hos barn (se preparatomtalen for andeksanet alfa).
Bruk av medisinsk kull for å redusere absorpsjonen ved overdosering med rivaroksaban kan overveies.

Behandling av blødninger
Dersom en blødningskomplikasjon oppstår hos en pasient som får rivaroksaban, skal neste administrering av rivaroksaban utsettes eller behandlingen seponeres, etter behov. Rivaroksaban har en halveringstid på ca. 5-13 timer hos voksne. Halveringstiden hos barn estimert ved hjelp av farmakokinetisk populasjons (popPK)-modellering er kortere (se pkt. 5.2). Behandling skal tilpasses individuelt ut fra alvorlighetsgrad og lokalisering av blødningen. Egnet symptomatisk behandling kan brukes ved behov, f.eks. mekanisk kompresjon (f.eks. ved alvorlig epistaksis), kirurgiske prosedyrer for blødningskontroll, væskebehandling og hemodynamisk støtte, blodprodukter (pakkede røde blodceller eller ferskfrosset plasma, avhengig av anemi eller koagulopati) eller blodplater.
Hvis blødningen ikke kan kontrolleres med tiltakene nevnt ovenfor bør administrering av enten et spesifikt reverseringsmiddel for faktor Xa-hemmere (andeksanet alfa) som motvirker rivaroksabans farmakodynamiske effekter, eller en spesifikk prokoagulant som f.eks. protrombinkomplekskonsentrat (PCC), aktivert protrombinkomplekskonsentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa), vurderes. Det er imidlertid svært lite klinisk erfaring med bruk av disse legemidlene hos voksne og hos barn som får rivaroksaban. Anbefalingen er også basert på begrensede prekliniske data. Gjentatt dosering av rekombinant faktor VIIa skal vurderes og titreres avhengig av forbedringer i blødningsstatus.
Avhengig av tilgjengelighet lokalt, bør konsultasjon med koaguleringsekspert vurderes ved større blødninger (se pkt. 5.1).

Protaminsulfat og vitamin K forventes ikke å påvirke rivaroksabans antikoagulerende aktivitet. Det er begrenset erfaring med traneksamsyre og ingen erfaring med aminokapronsyre og aprotinin hos voksne som får rivaroksaban. Det er ingen erfaring med bruk av disse midlene hos barn som får rivaroksaban. Det er verken vitenskapelig rasjonale for nytten av eller erfaring med bruk av det systemiske hemostatikumet

desmopressin hos personer som får rivaroksaban. På grunn av den høye graden av plasmaproteinbinding er rivaroksaban antagelig ikke dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, direkte faktor Xa-hemmere, ATC-kode: B01AF01

Virkningsmekanisme
Rivaroksaban er en svært selektiv direkte faktor Xa-hemmer med oral biotilgjengelighet. Hemming av faktor Xa blokkerer den indre og ytre reaksjonsvei i blodkoagulasjonskaskaden, og hemmer både dannelsen av trombin og utviklingen av tromber. Rivaroksaban hemmer ikke trombin (aktivert faktor II), og ingen effekt på blodplater er påvist.

Farmakodynamiske effekter
Hos mennesker er det observert en doseavhengig hemming av faktor Xa-aktiviteten. Protrombintid (PT) påvirkes doseavhengig av rivaroksaban nøye korrelert til plasmakonsentrasjoner (r-verdi = 0,98) når Neoplastin brukes til analysen. Andre reagenser vil gi annet resultat. PT skal avleses i løpet av sekunder, fordi INR kun er kalibrert og validert for kumariner, og ikke kan brukes til andre antikoagulantia.
Hos pasienter som får rivaroksaban til behandling av DVT og LE samt forebygging av tilbakefall er 5/95-persentilene for PT (Neoplastin) 2-4 timer etter tablettinntak (dvs. på tidspunktet for maksimal effekt) for 15 mg rivaroksaban to ganger daglig i området 17-32 sekunder og for 20 mg rivaroksaban én gang daglig 15-30 sekunder. Ved bunnkonsentrasjon (C_{trough}) (8-16 timer etter tablettinntak) er 5/95-persentilene for 15 mg to ganger daglig i området 14-24 sekunder og for 20 mg én gang daglig (18-30 timer etter tablettinntak) 13-20 sekunder.
Hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer som får rivaroksaban til forebygging av slag og systemisk emboli er 5/95-persentilene for PT (Neoplastin) 1-4 timer etter tablettinntak (dvs. på tidspunktet for maksimal effekt) hos pasienter behandlet med 20 mg én gang daglig i området 14-40 sekunder og hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon behandlet med 15 mg én gang daglig 10-50 sekunder. Ved "trough" (16-36 timer etter tablettinntak) er 5/95-persentilene hos pasienter behandlet med 20 mg én gang daglig i området 12-26 sekunder og hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon behandlet med 15 mg én gang daglig 12-26 sekunder.
I en klinisk farmakologisk studie ble farmakodynamikken ved reversering av rivaroksaban undersøkt hos friske frivillige voksne (n = 22) ved å vurdere effektene av enkeltdoser (50 IE/kg) av to ulike typer PCC, en PCC med 3 faktorer (faktorene II, IX og X) og en PCC med 4 faktorer (faktorene II, VII, IX og X). PCC med 3 faktorer reduserte gjennomsnittlig PT-verdier for neoplastin med ca. 1,0 sekund i løpet av 30 minutter, sammenlignet med en reduksjon på ca. 3,5 sekunder for PCC med 4 faktorer. I motsetning til dette hadde PCC med 3 faktorer en større og raskere total effekt på reversering av endringene i dannelsen av endogent trombin, sammenlignet med PCC med 4 faktorer (se pkt. 4.9).
Aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) og HepTest er også doseavhengig forlenget, men anbefales imidlertid ikke til vurdering av den farmakodynamiske effekten av rivaroksaban. Koagulasjonsparametere trenger ikke overvåkes som klinisk rutine under behandling med rivaroksaban. Dersom klinisk indisert kan imidlertid rivaroksabannivåer måles ved hjelp av kalibrerte kvantitative anti-faktor Xa-tester (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon
PT (Neoplastin reagens), aPTT og anti-Xa-analyse (med en kalibrert kvantitativ test) viser en nær korrelasjon til plasmakonsentrasjoner hos barn. Korrelasjonen mellom anti-Xa til plasmakonsentrasjoner er lineær med et stigningstall på nær 1. Individuelle avvik med høyere eller lavere anti-Xa-verdier sammenlignet med de korresponderende plasmakonsentrasjonene kan forekomme. Det er ikke nødvendig å overvåke koagulasjonsparameterne rutinemessig under klinisk behandling med rivaroksaban. Hvis det er klinisk indisert, kan imidlertid rivaroksabankonsentrasjoner måles ved hjelp av kalibrerte, kvantitative anti-Faktor Xa-tester i mikrogram/l (se tabell 13 i pkt. 5.2 for variasjonsbredder av observerte rivaroksabanplasmakonsentrasjoner hos barn). Nedre grense for kvantifisering må tas i betraktning når

anti-Xa-testen brukes for å kvantifisere plasmakonsentrasjonene av rivaroksaban hos barn. En terskelverdi for effekt- eller sikkerhetshendelser har ikke blitt fastslått.

Klinisk effekt og sikkerhet

Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer

Det kliniske programmet for rivaroksaban ble utformet for å vise effekten av rivaroksaban ved forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer.

I den pivotale dobbeltblinde ROCKET AF-studien, fikk 14 264 pasienter enten rivaroksaban 20 mg én gang daglig (15 mg én gang daglig hos pasienter med kreatininclearance 30-49 ml/minutt), eller warfarin titrert til INR-verdi på 2,5 (terapeutisk område 2,0-3,0). Mediantiden for behandlingen var 19 måneder og samlet behandlingsvarighet var opptil 41 måneder.

34,9 % av pasientene ble behandlet med acetylsalisylsyre og 11,4 % ble behandlet med klasse III-antiarytmika, inkludert amiodaron.

Rivaroksaban var "non-inferior" i forhold til warfarin når det gjaldt det primære sammensatte endepunktet for slag og ikke-CNS systemisk emboli. Hos populasjonen som fikk behandling per-protokoll oppsto slag eller systemisk emboli hos 188 pasienter behandlet med rivaroksaban (1,71 % per år) og 241 med warfarin (2,16 % per år) (hazardratio (HR) 0,79, 95 % KI: 0,66-0,96, P<0,001 for "non-inferiority"). Blant alle randomiserte pasienter som ble analysert i henhold til "intention-to-treat" (ITT), oppsto primære hendelser hos 269 som fikk rivaroksaban (2,12 % per år) og hos 306 som fikk warfarin (2,42 % per år) (HR: 0,88, 95 % KI: 0,74-1,03, P<0,001 for "non-inferiority", P = 0,117 for "superiority"). Resultater for sekundære endepunkter som ble testet i hierarkisk rekkefølge i ITT-analysen, er angitt i tabell 4.

Blant pasientene i warfaringruppen lå INR-verdiene innen det terapeutiske området (2,0-3,0) i gjennomsnitt 55 % av tiden (median 58 %, interkvartilbredde 43-71). Effekten av rivaroksaban var ikke forskjellig på tvers av studiesenternivå med hensyn til TTR ("Time in Target INR Range" tid i terapeutisk område 2,0-3,0) delt i kvartiler med samme størrelse (P = 0,74 for interaksjon). I den høyeste kvartilen basert på studiesenter var HR for rivaroksaban versus warfarin 0,74 (95 % KI: 0,49-1,12).

Insidensene for det primære endepunktet for sikkerhet (hendelser med alvorlige og ikke alvorlige klinisk relevante blødningsepisoder) var tilsvarende for begge gruppene (se tabell 5).

Tabell 4: Sikkerhetsresultater fra fase III ROCKET AF

Studiepopulasjon	**ITT-analyser av effekt hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer**		
Behandlingsdose	R**ivaroksaban 20 mg én gang daglig (15 mg én gang daglig hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon) Antall hendelser (100 pasientår)**	**Warfarin titrert til INR-verdi på 2,5 (terapeutisk intervall 2,0-3,0) Antall hendelser (100 pasientår)**	**HR (95 % KI) p-verdi, test for "superiority"**
Slag og ikke-CNS systemisk emboli	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74-1,03) 0,117
Slag, ikke-CNS systemisk emboli og vaskulær død	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84-1,05) 0,265
Slag, ikke-CNS systemisk emboli, vaskulær død og myokardinfarkt	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83-1,03) 0,158
Slag	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76-107) 0,221
Ikke-CNS systemisk emboli	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42-1,32) 0,308
Myokardinfarkt	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72-1,16) 0,464

Tabell 5: Sikkerhetsresultater fra fase III ROCKET AF

Studiepopulasjon	**Pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer** [a)]		
Behandlingsdose	**Rivaroksaban 20 mg én gang daglig (15 mg én gang daglig hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon) Antall hendelser (100 pasientår)**	**Warfarin titrert til INR-verdi på 2,5 (terapeutisk intervall 2,0-3,0) Antall hendelser (100 pasientår)**	**HR (95 % KI) p-verdi**
Alvorlig og ikke alvorlig klinisk relevant blødning	1,475 (14,91)	1,449 (14,52)	1,03 (0,96-1,11) 0,442
Alvorlig blødning	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90-1,20) 0,576
Død pga. blødning*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31-0,79) 0,003
Blødning i kritiske organer*	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
Fall i hemoglobinverdier*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03-1,44) 0,019
Overføring av 2 eller flere enheter, pakkede røde blodceller eller fullblod*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01-1,55) 0,044
Ikke alvorlig klinisk relevant blødning	1,185 (11,80)	1,151 (11,37)	1,04 (0,96-1,13) 0,345
Dødelighet av alle årsaker	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70-1,02) 0,073

a) Sikkerhetspopulasjon, under behandling
* Nominelt signifikant

I tillegg til fase III-studien ROCKET AF er det utført en prospektiv, enarmet, ikke-intervensjons-, åpen kohortstudie (XANTUS) etter markedsføring, med sentral bedømmelse av utfall, som omfattet tromboemboliske hendelser og alvorlige blødninger. 6704 pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer ble inkludert for å forebygge slag og ikke-CNS systemisk emboli i klinisk praksis. Gjennomsnittlig $CHADS_2$-score var 1,9 og HAS-BLED-score i XANTUS var 2,0, sammenlignet med gjennomsnittlig $CHADS_2$- og HAS-BLED-score på henholdsvis 3,5 og 2,8 i ROCKET AF. Alvorlige blødninger oppsto med en hyppighet på 2,1 per 100 pasientår. Fatale blødninger ble rapportert med en hyppighet på 0,2 per 100 pasientår og intrakranielle blødninger med en hyppighet på 0,4 per 100 pasientår. Slag eller ikke-CNS systemisk emboli ble rapportert med en hyppighet på 0,8 per 100 pasientår.
Disse observasjonene i klinisk praksis er i overensstemmelse med den etablerte sikkerhetsprofilen for denne indikasjonen.

I en ikke-intervensjonsstudie etter markedsføring hos mer enn 162 000 pasienter fra fire land, ble rivaroksaban forskrevet til forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer. Hendelsesratene for iskemisk slag var 0,70 (95 % KI 0,44-1,13) per 100 pasientår. Blødning som resulterte i sykehusinnleggelse forekom ved hendelsesrater per 100 pasientår 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 annen blødning.

Pasienter som gjennomgår konvertering
En prospektiv, randomisert, åpen, multisenter, eksplorativ studie med blindet endepunktsvurdering (X-VERT) ble utført med 1504 pasienter (ikke tidligere behandlet med orale antikoagulanter, og forhåndsbehandlet) med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer henvist til konvertering, for å sammenligne av

rivaroksaban med dosejustert VKA (randomisert 2:1) for forebygging av kardiovaskulære hendelser. Transøsofageal ekkokardiografi-veiledet konvertering (1-5 dager med forhåndsbehandling) eller konvensjonell konvertering (minst 3 uker med forhåndsbehandling) ble anvendt. Det primære endepunktet for effekt (alle typer slag, forbigående iskemisk anfall, ikke-CNS systemisk emboli, myokardinfarkt og kardiovaskulær død) oppsto hos 5 pasienter (0,5 %) i rivaroksabangruppen (n = 978) og hos 5 pasienter (1,0 %) i VKA-gruppen (n = 492, relativ risiko 0,50; 95 % KI 0,15-1,73, modifisert ITT-populasjon). Det primære endepunktet for sikkerhet (kraftig blødning) oppsto hos 6 pasienter (0,6 %) og 4 pasienter (0,8 %) i henholdsvis rivaroksabangruppene (n = 988) og VKA-gruppene (n = 499), (relativ risiko 0,76; 95 % KI 0,21-2,67, sikkerhetspopulasjon). Denne eksplorative studien viste tilsvarende effekt og sikkerhet for behandlingsgruppene med rivaroksaban og VKA med hensyn til konvertering.

Pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som gjennomgår PCI med innsetting av stent
En randomisert, åpen, multisenterstudie (PIONEER AF-PCI) ble gjennomført med 2124 pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som gjennomgikk PCI med innsetting av stent for primær aterosklerotisk sykdom for å sammenligne sikkerheten ved to rivaroksaban-regimer og ett VKA-regime. Pasientene ble randomisert 1:1:1 til totalt 12 måneders behandling. Pasienter med slag eller TIA i anamnesen ble ekskludert.
Gruppe 1 fikk rivaroksaban 15 mg én gang daglig (10 mg én gang daglig for pasienter med kreatininclearance 30-49 ml/minutt) pluss en P2Y12-hemmer.
Gruppe 2 fikk rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig pluss dobbel platehemmende behandling (DAPT), dvs. klopidogrel 75 mg (eller alternativ P2Y12-hemmer) pluss lavdose acetylsalisylsyre (ASA)) i 1, 6 eller 12 måneder, etterfulgt av rivaroksaban 15 mg (eller 10 mg for personer med kreatininclearance 30-49 ml/minutt) én gang daglig pluss lavdose ASA. Gruppe 3 fikk dosejustert VKA pluss DAPT i 1, 6 eller 12 måneder, etterfulgt av dosejustert VKA pluss lavdose ASA.
Det primære sikkerhetsendepunktet, klinisk signifikante blødningshendelser, oppstod hos 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) og 167 (24,0 %) personer i henholdsvis 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 endepunktet (sammensatt av kardiovaskulære hendelser, kardiovaskulær død, myokardinfarkt eller hjerneslag) oppstod hos henholdsvis 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) og 36 (5,2 %) personer i henholdsvis gruppe 1, gruppe 2 og gruppe 3. Hvert av rivaroksaban-regimene viste signifikant reduksjon i klinisk signifikante blødningshendelser sammenlignet med VKA-regimet hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som gjennomgikk en PCI med innsetting av stent.
Hovedformålet med PIONEER AF-PCI var å vurdere sikkerheten. Data vedrørende effekt (inkludert tromboemboliske hendelser) hos denne populasjonen er begrenset.

Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE
Det kliniske studie-programmet for rivaroksaban ble utformet for å vise effekten av rivaroksaban ved start og fortsatt behandling ved akutt DVT og LE samt forebygging av tilbakefall.
Over 12 800 pasienter deltok i fire kontrollerte, randomiserte, kliniske fase III-studier (Einstein DVT, Einstein PE (LE), Einstein Extension og Einstein Choice), og i tillegg ble det utført en forhåndsdefinert samlet analyse av Einstein DVT og Einstein PE. Den samlede behandlingsvarigheten for alle studiene var opptil 21 måneder.

I Einstein DVT deltok 3449 pasienter med akutt DVT, der behandling av DVT og forebygging av tilbakevendende DVT og LE ble undersøkt (pasienter med symptomatisk LE var ikke med i denne studien). Behandlingsvarigheten var 3, 6 eller 12 måneder, avhengig av klinisk vurdering av utprøver.
I de tre første ukene av behandlingen av akutt DVT ble 15 mg rivaroksaban gitt to ganger daglig. Deretter ble 20 mg rivaroksaban gitt én gang daglig.

I Einstein PE ble behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE undersøkt hos 4832 pasienter med akutt LE. Behandlingsvarigheten var 3, 6 eller 12 måneder avhengig av utprøvers kliniske vurdering.
Ved behandlingsstart for akutt LE ble 15 mg rivaroksaban administrert to ganger daglig i tre uker. Deretter ble 20 mg rivaroksaban gitt én gang daglig.

I både Einstein DVT- og Einstein PE-studien, bestod sammenligningsbehandlingen av enoksaparin administrert i minst 5 dager samtidig med behandling med vitamin K-antagonist inntil PT/INR var innen

terapeutisk område (≥2,0). Behandlingen fortsatte med dosejustering av vitamin K-antagonist for å opprettholde PT/INR-verdier innen terapeutisk område på 2,0-3,0.

I Einstein Extension deltok 1197 pasienter med DVT eller LE der forebygging av tilbakevendende DVT og LE ble undersøkt. Behandlingsvarigheten var ytterligere 6 eller 12 måneder hos pasienter som hadde fullført 6-12 måneders behandling for venetromboemboli, avhengig av klinisk vurdering av utprøver. Rivaroksaban 20 mg én gang daglig ble sammenlignet med placebo.

Einstein DVT, PE og Extension benyttet de samme forhåndsdefinerte primære og sekundære endepunktene for effekt. Det primære endepunktet for effekt var symptomatisk tilbakevendende VTE, definert som en sammensetning av tilbakevendende DVT eller fatal eller ikke-fatal LE. Det sekundære endepunktet for effekt var definert som en sammensetning av tilbakevendende DVT, ikke-fatal LE og død av alle årsaker.

I Einstein Choice deltok 3396 pasienter med påvist symptomatisk DVT og/eller LE som fullførte 6-12 måneders antikoagulasjonsbehandling, der forebygging av fatal LE eller ikke-fatal symptomatisk tilbakevendende DVT og LE ble undersøkt. Pasienter med en indikasjon for fortsatt antikoagulasjonsbehandling ble ekskludert fra studien. Behandlingsvarighet var opptil 12 måneder, avhengig av individuell randomiseringsdato (median: 351 dager). Rivaroksaban 20 mg én gang daglig og rivaroksaban 10 mg én gang daglig ble sammenlignet med 100 mg acetylsalisylsyre én gang daglig.
Det primære endepunktet for effekt var symptomatisk tilbakevendende VTE, definert som en sammensetning av tilbakevendende DVT eller fatal eller ikke-fatal LE.

I Einstein DVT-studien (se tabell 6) ble det vist at rivaroksaban var "non-inferior" til enoksaparin/VKA når det gjaldt det primære endepunktet for effekt (p <0,0001 (test for "non-inferiority"), HR: 0,680 (0,443-1,042), p = 0,076 (test for "superiority")). Den forhåndsspesifiserte samlede kliniske fordelen (primære endepunkter for effekt pluss alvorlige blødningsepisoder) ble rapportert med en hazardratio på 0,67 ((95 % KI: 0,47-0,95), nominell p-verdi p = 0,027) i favør av rivaroksaban. INR-verdiene lå innenfor det terapeutiske området i gjennomsnitt 60,3 % av tiden for studiens gjennomsnittlige behandlingstid på 189 dager, og 55,4 %, 60,1 %, og 62,8 % av tiden i gruppene med behandlingstid bestemt til henholdsvis 3, 6 og 12 måneder. I gruppen som fikk enoksaparin/VKA var det ingen tydelig sammenheng mellom gjennomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid i terapeutisk område på 2,0-3,0) på studiesenternivå i like store tertiler og forekomsten av tilbakevendende VTE (P = 0,932 for interaksjon). I den høyeste tertilen basert på studiesenter var hazardratio for rivaroksaban versus warfarin 0,69 (95 % KI: 0,35-1,35).

Forekomsten av det primære endepunktet for sikkerhet (alvorlige eller klinisk relevante ikke alvorlige blødningsepisoder) så vel som det sekundære endepunktet for sikkerhet (alvorlige blødninger) var tilsvarende for begge behandlingsgruppene.

Tabell 6: Effekt- og sikkerhetsresultater fra fase III Einstein DVT

Studiepopulasjon	**3449 pasienter med symptomatisk akutt, dyp venetrombose**	
Behandlingsdose og varighet	**Rivaroksaban [a)] 3, 6 eller 12 måneder N = 1731**	**Enoksaparin/VKA[b)] 3, 6 eller 12 måneder N = 1718**
Symptomatisk tilbakevendende VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symptomatisk LE og DVT	1 (0,1 %)	0
Fatal LE/død der LE ikke kan utelukkes	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Alvorlig eller klinisk relevant ikke alvorlig blødning	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Alvorlig blødning	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) Rivaroksaban 15 mg to ganger daglig i tre uker etterfulgt av 20 mg én gang daglig
b) Enoksaparin i minst 5 dager, samtidig med VKA og etterfulgt av VKA
***** p <0,0001 ("non-inferiority" til en forhåndsspesifisert HR på 2,0), HR: 0,680 (0,443-1,042), p = 0,076 ("superiority")

I Einstein PE-studien (se tabell 7) ble det vist at rivaroksaban var "non-inferior" til enoksaparin/VKA når det gjaldt det primære endepunktet for effekt (p <0,0026 (test for "non-inferiority"), HR: 1,123 (0,749-1,684)). Den forhåndsspesifiserte samlede kliniske fordelen (primære endepunkter for effekt pluss alvorlige blødningsepisoder) ble rapportert med en HR på 0,849 ((95 % KI: 0,633-1,139), nominell p-verdi p = 0,275). INR-verdiene lå innenfor det terapeutiske området i gjennomsnitt 63 % av tiden for studiens gjennomsnittlige behandlingstid på 215 dager, og 57 %, 62 % og 65 % av tiden i gruppene med behandlingstid bestemt til henholdsvis 3, 6 og 12 måneder. I gruppen som fikk enoksaparin/VKA var det ingen tydelig sammenheng mellom gjennomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid i terapeutisk område på 2,0-3,0) på studiesenternivå i like store tertiler og insidensen av tilbakevendende VTE (P = 0,082 for interaksjon). I den høyeste tertilen basert på studiesenter var HR for rivaroksaban versus warfarin 0,642 (95 % KI: 0,277-1,484).

Forekomsten av det primære endepunktet for sikkerhet (alvorlige eller klinisk relevante ikke alvorlige blødningsepisoder) var noe lavere i behandlingsgruppen som fikk rivaroksaban (10,3 % (249/2412)) enn i behandlingsgruppen som fikk enoksaparin/VKA (11,4 % (274/2405)). Forekomsten av det sekundære endepunktet for sikkerhet (alvorlige blødningsepisoder) var lavere i gruppen som fikk rivaroksaban (1,1 % (26/2412)) enn i gruppen som fikk enoksaparin/VKA (2,2 % (52/2405)) med en HR på 0,493 (95 % KI: 0,308-0,789).

Tabell 7: Effekt- og sikkerhetsresultater fra fase III Einstein PE

Studiepopulasjon	**4832 pasienter med symptomatisk akutt LE**	
Behandlingsdose og varighet	**Rivaroksaban[a)] 3, 6 eller 12 måneder N = 2419**	**Enoksaparin/VKA[b)] 3, 6 eller 12 måneder N = 2413**
Symptomatisk tilbakevendende VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symptomatisk LE og DVT	0	2 (<0,1 %)
Fatal LE/død der LE ikke kan utelukkes	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Alvorlig eller klinisk relevant ikke alvorlig blødning	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Alvorlig blødning	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Rivaroksaban 15 mg to ganger daglig i tre uker etterfulgt av 20 mg én gang daglig
b) Enoksaparin i minst 5 dager, samtidig med VKA og etterfulgt av VKA
***** p <0,0026 ("non-inferiority" til en forhåndsspesifisert HR på 2,0), HR: 1,123 (0,749-1,684)

Det ble utført en forhåndsspesifisert samlet analyse av resultatene av Einstein DVT- og Einstein PE-studiene (se tabell 8).

Tabell 8: Effekt- og sikkerhetsresultater fra samlede analyser for fase III Einstein DVT og Einstein PE

Studiepopulasjon	**8281 pasienter med symptomatisk akutt DVT eller LE**	
Behandlingsdose og varighet	**Rivaroksaban[a)] 3, 6 eller 12 måneder N = 4150**	**Enoksaparin/VKA[b)] 3, 6 eller 12 måneder N = 4131**
Symptomatisk tilbakevendende VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symptomatisk LE og DVT	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
Fatal LE/død der LE ikke kan utelukkes	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Alvorlig eller klinisk relevant ikke alvorlig blødning	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Alvorlig blødning	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

a) Rivaroksaban 15 mg to ganger daglig i tre uker etterfulgt av 20 mg én gang daglig
b) Enoksaparin i minst 5 dager, samtidig med VKA og etterfulgt av VKA
***** p <0,0001 ("non-inferiority" til en forhåndsspesifisert HR på 1,75), HR: 0,886 (0,661-1,186)

Den forhåndsspesifiserte samlede kliniske fordelen (primære endepunkter for effekt pluss alvorlige blødningsepisoder) ble rapportert med en HR på 0,771 ((95 % KI: 0,614-0,967), nominell p-verdi p = 0,0244).

I Einstein Extension-studien (se tabell 9) var rivaroksaban bedre enn placebo for de primære og sekundære endepunktene for effekt. For det primære endepunktet for sikkerhet (alvorlige blødningsepisoder) var det en ikke-signifikant numerisk høyere forekomst for pasienter behandlet med 20 mg rivaroksaban én gang daglig sammenlignet med placebo. Det sekundære endepunktet for sikkerhet (alvorlige eller klinisk relevante ikke alvorlige blødningsepisoder) viste en høyere forekomst hos pasienter behandlet med 20 mg rivaroksaban én gang daglig sammenlignet med placebo.

Tabell 9: Effekt- og sikkerhetsresultater fra fase III Einstein Extension

Studiepopulasjon	**1197 pasienter, fortsatt behandling og forebygging av tilbakevendende venøs tromboembolisme**	
Behandlingsdose og varighet	**Rivaroksaban[a)] 6 eller 12 måneder N = 602**	**Placebo 6 eller 12 måneder N = 594**
Symptomatisk tilbakevendende VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Fatal LE/død der LE ikke kan utelukkes	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Alvorlig blødning	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinisk relevant ikke alvorlig blødning	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroksaban 20 mg én gang daglig

***** p <0,0001 ("superiority"), HR: 0,185 (0,087-0,393)

I Einstein Choice-studien (se tabell 10) var både rivaroksaban 20 mg og 10 mg bedre enn 100 mg acetylsalisylsyre for det primære endepunktet for effekt. Resultatet av primærendepunktet for sikkerhet (alvorlige blødningsepisoder) var tilsvarende for pasienter som ble behandlet med rivaroksaban 20 mg og 10 mg én gang daglig sammenlignet med 100 mg acetylsalisylsyre.

Tabell 10: Effekt- og sikkerhetsresultater fra fase III Einstein Choice

Studiepopulasjon	**3396 pasienter, fortsatt forebygging av tilbakevendende venøs tromboembolisme**		
Behandlingsdose	**Rivaroksaban 20 mg én gang daglig N = 1107**	**Rivaroksaban 10 mg én gang daglig N = 1127**	**ASA 100 mg én gang daglig N = 1131**
Median behandlingsvarighet [interkvartilbredde]	349 [189-362] dager	353 [190-362] dager	350 [186-362] dager
Symptomatisk tilbakevendende VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Fatal LE/død hvor LE ikke kan utelukkes	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symptomatisk tilbakevendende VTE, MI, slag, eller ikke-CNS systemisk embolisme	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Alvorlig blødning	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symptomatisk tilbakevendende VTE eller alvorlig blødning (samlet klinisk fordel)	23 (2,1 %)[+]	17 (1,5 %)[++]	53 (4,7 %)

* p<0,001("superiority") rivaroksaban 20 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig; HR = 0,34 (0,20-0,59)
** p<0,001 ("superiority") rivaroksaban 10 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig; HR = 0,26 (0,14-0,47)
[+] Rivaroksaban 20 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig; HR = 0,44 (0,27-0,71), p = 0,0009 (nominell)
[++] Rivaroksaban 10 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig; HR = 0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominell)

I tillegg til fase III-programmet EINSTEIN er det utført en prospektiv, ikke-intervensjons-, åpen kohortstudie (XALIA) med sentral bedømmelse av utfall, som omfattet tilbakevendende VTE, alvorlige blødninger og død. 5142 pasienter med akutt DVT ble inkludert for å undersøke sikkerhet ved langvarig bruk av rivaroksaban sammenlignet med standard antikoagulasjonsbehandling i klinisk praksis. Frekvensen av alvorlige blødninger, tilbakevendende VTE og alle dødsårsaker for rivaroksaban var henholdsvis 0,7 %, 1,4 % og 0,5 %. Det var forskjeller i pasientenes baselinekarakteristika som alder, kreft og nedsatt nyrefunksjon. En forhåndsdefinert stratifisert propensity score analyse ble brukt for å korrigere forskjeller i baselinekarakteristika, men til tross for dette kan gjenværende konfundering påvirke resultatene. Justerte HRer ved sammenligning av rivaroksaban og standardbehandling for alvorlig blødning, tilbakevendende VTE og alle dødsårsaker 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 resultatene som ble observert i klinisk praksis er i overensstemmelse med den etablerte sikkerhetsprofilen for denne indikasjonen.

I en ikke-intervensjonsstudie etter markedsføring hos mer enn 40 000 pasienter uten tidligere kreft fra fire land, ble rivaroksaban forskrevet til behandling eller forebygging av DVT og LE. Hendelsesratene per 100 pasientår for symptomatisk / klinisk manifisert VTE / tromboemboliske hendelser som resulterte i sykehusinnleggelse var fra 0,64 (95 % KI 0,40-0,97) i Storbritannia til 2,30 (95 % KI 2,11-2,51) i Tyskland. Blødning som resulterte i sykehusinnleggelse forekom ved hendelsesrater per 100 pasientår 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 annen blødning.

Pediatrisk populasjon
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos pediatriske pasienter
Totalt 727 barn med bekreftet akutt VTE, der 528 fikk rivaroksaban, ble studert i 6 åpne, pediatriske multisenterstudier. Kroppsvektjustert dosering hos pasienter fra nyfødt til under 18 år resulterte i rivaroksabaneksponering tilsvarende det som ble observert hos voksne DVT-pasienter behandlet med rivaroksaban 20 mg én gang daglig, som bekreftet i fase III-studien (se pkt. 5.2).

EINSTEIN Junior fase III-studien var en randomisert, aktiv-kontrollert, åpen, klinisk multisenterstudie med 500 pediatriske pasienter (i alderen nyfødt til < 18 år) med bekreftet akutt VTE. Det var 276 barn i alderen 12 til < 18 år, 101 barn i alderen 6 til < 12 år, 69 barn i alderen 2 til < 6 år og 54 barn i alderen < 2 år.

Indeks VTE ble klassifisert som enten sentralt venekateter-relatert VTE (CVC-VTE: 90/335 pasienter i rivaroksabangruppen, 37/165 pasienter i sammenligningsgruppen), cerebral vene- og sinusvenetrombose (CVST: 74/335 pasienter i rivaroksabangruppen, 43/165 pasienter i sammenligningsgruppen) og alle andre, inkludert DVT og LE (ikke-CVC-VTE; 171/335 pasienter i rivaroksabangruppen, 85/165 pasienter i sammenligningsgruppen). Den vanligste presentasjonen av indekstrombose hos barn i alderen 12 til < 18 år var ikke-CVC-VTE hos 211 (76,4 %); hos barn i alderen 6 til < 12 år og alderen 2 til < 6 år var CVST hos henholdsvis 48 (47,5 %) og 35 (50,7 %); og hos barn i alderen < 2 år var CVC-VTE hos 37 (68,5 %). Det var ingen barn < 6 måneder med CVST i rivaroksabangruppen. 22 av pasientene med CVST hadde infeksjon i sentralnervesystemet (13 pasienter i rivaroksabangruppen og 9 pasienter i sammenligningsgruppen).

VTE ble utløst av vedvarende, forbigående eller både vedvarende og forbigående risikofaktorer hos 438 (87,6 %) barn.

Pasienter som fikk initiell behandling med terapeutiske doser av UFH, LMWH eller fondaparinuks i minst 5 dager og ble randomisert 2:1 til å motta enten kroppsvektjusterte doser av rivaroksaban eller komparatorgruppe (hepariner, VKA) for en hovedstudiebehandlingsperiode på 3 måneder (1 måned for barn < 2 år med CVC-VTE). Ved slutten av hovedstudiebehandlingsperioden ble bildediagnostikken som ble tatt ved baseline, gjentatt, hvis det var klinisk mulig. Studiebehandlingen kunne stoppes på dette tidspunktet eller fortsettes i opptil totalt 12 måneder (opptil 3 måneder for barn < 2 år med CVC-VTE) i henhold til legens skjønn.

Det primære endepunktet for effekt var symptomatisk tilbakevendende VTE. Det primære endepunktet for sikkerhet var sammensetningen av alvorlig blødning og klinisk relevant ikke-alvorlig blødning (CRNMB – Clinically Relevant Non-Major Bleeding). Alle effekt- og sikkerhetsutfall ble vurdert av en uavhengig komité blindet for behandlingstildeling. Effekt- og sikkerhetsresultater vises i tabell 11 og 12 nedenfor.

Tilbakevendende VTE-er forekom i rivaroksabangruppen hos 4 av 335 pasienter og i sammenligningsgruppen hos 5 av 165 pasienter. Sammensetningen av alvorlige blødninger og CRNMB ble rapportert hos 10 av 329 pasienter (3 %) behandlet med rivaroksaban og hos 3 av 162 pasienter (1,9 %) behandlet med komparator. Samlet klinisk fordel (symptomatisk tilbakevendende VTE pluss alvorlige blødningsepisoder) ble rapportert i rivaroksabangruppen hos 4 av 335 pasienter og i sammenligningsgruppen hos 7 av 165 pasienter. Normalisering av trombebyrden ved gjentatt avbildning forekom hos 128 av 335 pasienter med rivaroksabanbehandling og hos 43 av 165 pasienter i sammenligningsgruppen. Det var

119 (36,2 %) barn som fikk behandlingsrelaterte blødninger i rivaroksabangruppen og 45 (27,8 %) barn i sammenligningsgruppen.

Tabell 11: Effektresultater ved slutten av hovedbehandlingsperioden

Hendelse	Rivaroksaban N=335*	Komparator N=165*
Tilbakevendende VTE (primært endepunkt for effekt)	4 (1,2 %; 95 % KI 0,4-3,0 %)	5 (3,0 %; 95 % KI 1,2-6,6 %)
Sammensetning: Symptomatisk tilbakevendende VTE + asymptomatisk forverring på gjentatt avbildning	5 (1,5 %; 95 % KI 0,6-3,4 %)	6 (3,6 %; 95 % KI 1,6-7,6 %)
Sammensetning: Symptomatisk tilbakevendende VTE + asymptomatisk forverring + ingen forandring på gjentatt avbildning	21 (6,3 %; 95 % KI 4,0-9,2 %)	19 (11,5 %; 95 % KI 7,3-17,4 %)
Normalisering på gjentatt avbildning	128 (38,2 %; 95 % KI 33,0-43,5 %)	43 (26,1 %; 95 % KI 19,8-33,0 %)
Sammensetning: Symptomatisk tilbakevendende VTE + alvorlig blødning (samlet klinisk fordel)	4 (1,2 %; 95 % KI 0,4-3,0 %)	7 (4,2 %; 95 % KI 2,0-8,4 %)
Dødelig eller ikke-dødelig lungeemboli	1 (0,3 %; 95 % KI 0,0-1,6 %)	1 (0,6 %; 95 % KI 0,0-3,1 %)

*FAS= fullstendig analysesett, alle barn som ble randomisert

Tabell 12: Sikkerhetsresultater ved slutten av hovedbehandlingsperioden

	Rivaroksaban N=329*	Komparator N=162*
Sammensetning: Alvorlig blødning + CRNMB (primært sikkerhetsutfall)	10 (3,0 %; 95 % KI 1,6-5,5 %)	3 (1,9 %; 95 % KI 0,5-5,3 %)
Alvorlig blødning	0 (0,0 %; 95 % KI 0,0-1,1 %)	2 (1,2 %; 95 % KI 0,2-4,3 %)
Alle behandlingsrelaterte blødninger	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

*SAF= sikkerhetsanalysesett, alle barn som ble randomisert og fikk minst 1 dose av studielegemidlet

Effekt- og sikkerhetsprofilen til rivaroksaban var hovedsakelig tilsvarende for den pediatriske populasjonen med VTE og den voksne populasjonen med DVT/LE. Andelen forsøkspersoner med alle typer blødninger var imidlertidig høyere i den pediatriske populasjonen med VTE sammenlignet med den voksne populasjonen med DVT/LE.

Pasienter med høy risiko for trippel-positiv antifosfolipidsyndrom

I en forskerfinansiert, randomisert, åpen, multisenterstudie med blindet endepunktsvurdering, ble rivaroksaban sammenlignet med warfarin hos pasienter med tidligere trombose, diagnostisert med antiforsfolipidsyndrom og med høy risiko for tromboemboliske hendelser (positive for alle 3 antifosfolipidtester: lupus antikoagulant, antikardiolipin antistoffer, og anti-beta 2-glykoprotein I antistoffer). Studien ble avsluttet tidlig etter registrering av 120 pasienter, som følge av overflødige hendelser hos pasientene i rivaroksaban-armen. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 569 dager. 59 pasienter var randomisert til 20 mg rivaroksaban (15 mg hos pasienter med kreatinin clearance (CrCl) <50 ml/min) og 61 pasienter til warfarin (INR 2,0-3,0). Tromboemboliske hendelser forekom hos 12% av pasientene randomisert til rivaroksaban (4 iskemiske slag og 3 hjerteinfarkt). Ingen hendelser var rapportert hos pasienter randomisert

til warfarin. Alvorlige blødninger oppstod hos 4 pasienter (7 %) i rivaroksabangruppen og hos 2 pasienter (3 %) i warfaringruppen.

Pediatrisk populasjon
Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Xarelto i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved forebygging av tromboemboliske hendelser (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Følgende informasjon er basert på data innhentet hos voksne.
Rivaroksaban absorberes raskt med maksimumskonsentrasjoner (C_{max}) 2-4 timer etter tablettinntak.
Oral absorpsjon av rivaroksaban er nesten fullstendig og oral biotilgjengelighet er høy (80-100 %) for tablettdosen på 2,5 mg og 10 mg, uavhengig av om dosen tas på fastende eller ikke-fastende mage. Matinntak påvirker ikke AUC eller C_{max} ved dosen 2,5 mg og 10 mg rivaroksaban.
Pga. redusert absorpsjonsgrad er oral biotilgjengelighet 66 % for 20 mg tabletten i fastende tilstand. Når rivaroksaban 20 mg tabletter tas sammen med mat, er det sett en økning i gjennomsnittlig AUC på 39 %, sammenlignet med tablettinntak i fastende tilstand. Dette indikerer en nesten fullstendig absorpsjon og høy oral biotilgjengelighet. Rivaroksaban 15 mg og 20 mg skal tas sammen med mat (se pkt. 4.2).
Rivaroksabans farmakokinetikk er nærmest lineær opp til ca. 15 mg én gang daglig i fastende tilstand. I mett tilstand viste rivaroksaban 10 mg, 15 mg og 20 mg tabletter doseproposjonalitet. Ved høyere doser rivaroksaban vises en oppløsningsbegrenset absorpsjon med nedsatt biotilgjengelighet og redusert absorpsjonshastighet ved økt dose. Variasjonen i rivaroksabans farmakokinetikk er moderat med interindividuell variasjon (CV %) i området 30-40 %.
Absorpsjon av rivaroksaban er avhengig av hvor i gastrointestinaltrakten det frigjøres. Sammenlignet med tabletter sees en reduksjon i AUC og C_{max} på henholdsvis 29 % og 56 % når rivaroksaban granulat frigjøres i proksimal tynntarm. Eksponeringen er ytterligere redusert når rivaroksaban frigjøres i distal tynntarm eller i oppadstigende tykktarm. Administrering av rivaroksaban utenfor magesekken bør derfor unngås da dette kan føre til redusert absorpsjon og tilsvarende redusert eksponering for rivaroksaban.
Biotilgjengelighet (AUC og C_{max}) for 20 mg rivaroksaban administrert oralt som en hel tablett er tilsvarende som for en knust tablett blandet i eplepuré, eller løst opp i vann og administrert via magesonde etterfulgt av et flytende måltid. Ut fra den forutsigbare, doseproposjonale farmakokinetiske profilen for rivaroksaban gjelder sannsynligvis resultatene for biotilgjengelighet i denne studien også for lavere rivaroksabandoser.

Pediatrisk populasjon
Barn fikk rivaroksaban-tablett eller mikstur under eller rett etter amming eller matinntak og med en vanlig porsjon væske for å sikre pålitelig dosering hos barn. Som hos voksne absorberes rivaroksaban raskt etter oral administrering som tablett eller granulat til mikstur, suspensjon hos barn. Det ble ikke observert noen forskjell i absorpsjonsraten eller omfanget av absorpsjonen mellom tablett og granulat til mikstur, suspensjon. Det finnes ingen tilgjengelige PK-data etter intravenøs administrering til barn slik at den absolutte biotilgjengeligheten av rivaroksaban hos barn er ukjent. En reduksjon i den relative biotilgjengeligheten for økende doser (i mg/kg kroppsvekt) ble funnet, noe som antyder absorpsjonsbegrensninger for høyere doser, også ved inntak sammen med mat.
Rivaroksaban 15 mg tabletter bør tas ved amming eller sammen med mat (se pkt. 4.2).

Distribusjon
Bindingen til plasmaproteiner hos voksne er høy, ca. 92-95 %, der det meste er bundet til serumalbumin. Distribusjonsvolumet er moderat, V_{ss} er ca. 50 liter.

Pediatrisk populasjon
In vitro data indikerer ikke relevante forskjeller i proteinbindingen av rivaroksaban i plasma hos barn på tvers av forskjellige aldersgrupper sammenlignet med voksne. Det finnes ingen tilgjengelige PK-data etter intravenøs administrering av rivaroksaban hos barn. V_{ss} estimert via populasjonsbasert PK-modellering hos barn (i alderen 0 til < 18 år) etter oral administrering av rivaroksaban, er avhengig av kroppsvekt og kan

beskrives med en allometrisk funksjon, med et gjennomsnitt på 113 l for en forsøksperson med en kroppsvekt på 82,8 kg.

Biotransformasjon og eliminasjon
Hos voksne gjennomgår ca. 2/3 av rivaroksabandosen metabolsk nedbrytning, der halvparten utskilles renalt og den andre halvparten utskilles via fæces. Den siste 1/3 av administrert dose gjennomgår direkte renal utskillelse i form av uforandret virkestoff i urinen, hovedsakelig via aktiv renal sekresjon.
Rivaroksaban metaboliseres via CYP3A4, CYP2J2 og CYP-uavhengige mekanismer. Oksidativ nedbryting av morfolinondelen og hydrolyse av amidbindingene er de viktigste biotransformasjonsstedene. Basert på *in vitro*-undersøkelser er rivaroksaban et substrat for transportproteinene P-gp (P-glykoprotein) og Bcrp (brystkreftresistensprotein).
Uforandret rivaroksaban er den viktigste komponenten i humant plasma, uten hovedmetabolitter eller aktive sirkulerende metabolitter til stede. Med en systemisk clearance på ca. 10 liter/time kan rivaroksaban klassifiseres som en forbindelse med lav clearance. Etter intravenøs tilførsel av en 1 mg dose er eliminasjonshalveringstiden ca. 4,5 timer. Etter oral tilførsel blir eliminasjonen begrenset av absorpsjonshastigheten. Eliminasjon av rivaroksaban fra plasma skjer med en terminal halveringstid på 5-9 timer hos unge personer og med en terminal halveringstid på 11-13 timer hos eldre.

Pediatrisk populasjon
Det finnes ingen tilgjengelige metabolismedata som gjelder spesifikt for barn. Det finnes ingen tilgjengelige PK-data etter intravenøs administrering av rivaroksaban til barn. Clearance estimert via populasjonsbasert PK-modellering hos barn (i alderen 0 til < 18 år) etter oral administrering av rivaroksaban, er avhengig av kroppsvekt og kan beskrives med en allometrisk funksjon, med et gjennomsnitt på 8 liter/time for en forsøksperson med en kroppsvekt på 82,8 kg. De geometriske gjennomsnittsverdiene for halveringstid for distribusjon ($t_{1/2}$) estimert via populasjonsbasert PK-modellering reduseres ved synkende alder og gikk fra 4,2 timer hos ungdom til ca. 3 timer hos barn i alderen 2-12 år ned til henholdsvis 1,9 og 1,6 timer hos barn i alderen 0,5-< 2 år og under 0,5 år.

Spesielle populasjoner
Kjønn
Hos voksne var det ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikk og farmakodynamikk mellom mannlige og kvinnelige pasienter. En eksplorativ analyse avdekket ikke relevante forskjeller i rivaroksabaneksponering mellom gutte- og jentebarn.

Eldre
Eldre pasienter hadde høyere plasmakonsentrasjon enn yngre, med gjennomsnittlige AUC-verdier som var ca. 1,5 ganger høyere, hovedsakelig på grunn av redusert (tilsynelatende) total og renal clearance. Ingen dosejustering er nødvendig.

Forskjellige vektkategorier
Hos voksne påvirket svært høy eller svært lav kroppsvekt (<50 kg eller >120 kg) bare i liten grad plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban (under 25 %). Ingen dosejustering er nødvendig.
Hos barn er dosering av rivaroksaban basert på kroppsvekt. En eksplorativ analyse avdekket ikke relevant påvirkning ved undervekt eller fedme på rivaroksabaneksponering hos barn.

Interetniske forskjeller
Hos voksne er det ikke sett klinisk relevante interetniske forskjeller mellom hvite, afroamerikanere, latinamerikanske, japanske eller kinesiske pasienter når det gjelder rivaroksabans farmakokinetikk og farmakodynamikk.
En eksplorativ analyse avdekket ikke relevante interetniske forskjeller i rivaroksabaneksponering mellom japanske, kinesiske eller asiatiske barn utenfor Japan og Kina sammenlignet med den respektive totale pediatriske populasjonen.

Nedsatt leverfunksjon
Hos cirrhotiske voksne pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (klassifisert som Child Pugh A) var det kun mindre endringer i rivaroksabans farmakokinetikk (gjennomsnittlig økning i rivaroksabans AUC på

1,2 ganger). Dette var nesten sammenlignbart med den friske kontrollgruppen. Hos cirrhotiske pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (klassifisert som Child Pugh B), var det en signifikant økning i rivaroksabans gjennomsnittlige AUC på 2,3 ganger sammenlignet med friske frivillige. AUC for ubundet rivaroksaban var økt 2,6 ganger. Disse pasientene hadde også redusert renal utskillelse av rivaroksaban, tilsvarende som hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Det foreligger ingen data fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.
Hemmingen av faktor Xa-aktivitet var økt med en faktor på 2,6 hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske frivillige. Forlengelse av PT var økt på lignende måte med en faktor på 2,1. Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon var mer følsomme for rivaroksaban, noe som resulterte i en brattere kurve i forholdet PK/PD mellom konsentrasjon og PT.
Rivaroksaban er kontraindisert hos pasienter med leversykdom med mulig koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkludert cirrhotiske pasienter med Child Pugh B og C) (se pkt. 4.3).
Ingen kliniske data er tilgjengelig hos barn med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon
Hos voksne var det en økning i rivaroksabannivået som korrelerte med den nedsatte nyrefunksjonen målt ved kreatininclearance. Hos personer med lett (kreatininclearance 50-80 ml/minutt), moderat (kreatininclearance 30-49 ml/minutt) og alvorlig (kreatininclearance 15-29 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon var plasmakonsentrasjonene av rivaroksaban (AUC) økt henholdsvis 1,4, 1,5 og 1,6 ganger. Tilsvarende økninger i farmakodynamiske effekter var mer uttalte. Ved lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon var den generelle hemmingen av faktor Xa-aktivitet økt med en faktor på henholdsvis 1,5, 1,9 og 2,0 sammenlignet med friske frivillige. Forlengelsen av PT var tilsvarende økt med en faktor på henholdsvis 1,3, 2,2 og 2,4. Det foreligger ingen data fra pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt.
På grunn av den høye plasmaproteinbindingen er rivaroksaban antagelig ikke dialyserbart.
Bruk hos pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt anbefales ikke. Rivaroksaban skal brukes med forsiktighet hos pasienter med kreatininclearance 15-29 ml/minutt (se pkt. 4.4).
Ingen kliniske data er tilgjengelige hos barn som er 1 år eller eldre med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (glomerulær filtrasjonsrate < 50 ml/minutt/1,73 m^2).

Farmakokinetiske data hos pasienter
Hos pasienter som fikk 20 mg rivaroksaban én gang daglig til behandling av akutt DVT var den geometriske gjennomsnittskonsentrasjonen (90 % prediksjonsintervall) 2-4 timer og ca. 24 timer etter dosering (som tilsvarer cirka maksimum- og minimumskonsentrasjoner i doseringsintervallet) henholdsvis 215 (22–535) og 32 (6-239) mikrogram/liter.

Hos pediatriske pasienter med akutt VTE som fikk kroppsvektjustert rivaroksaban som førte til en eksponering tilsvarende voksne DVT-pasienter som mottok en daglig dose på 20 mg, er de geometriske gjennomsnittskonsentrasjonene (90 % intervall) ved intervaller mellom prøvetakingstidspunktene som tilsvarer cirka maksimums- og minimumskonsentrasjoner i doseringsintervallet, oppsummert i tabell 13.

Tabell 13: Statistikk, oppsummering (geometrisk gjennomsnitt (90 % intervall)) for steady-state plasmakonsentrasjoner (mikrogram/liter) av rivaroksaban etter doseringsregime og alder

Tidsintervaller								
o.d	**N**	**12-< 18 år**	**N**	**6-< 12 år**				
2,5-4 timer etter dosering	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 timer etter dosering	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**		
2,5-4 timer etter dosering	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16 timer etter dosering	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**
0,5-3 timer etter dosering	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 timer etter dosering	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 daglig, b.i.d. = to ganger daglig, t.i.d. = tre ganger daglig, n.c. = ikke beregnet (not calculated)
Verdier under nedre grense for kvantifisering (LLOQ) ble erstattet med 1/2 LLOQ for statistiske beregninger (LLOQ = 0,5 mikrogram/liter).

Forholdet farmakokinetikk/farmakodynamikk
Det farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) forholdet mellom rivaroksabans plasmakonsentrasjon og ulike farmakodynamiske endepunkter (faktor Xa-hemming, PT, aPTT, HepTest) har vært undersøkt etter administrering av ulike doser (5-30 mg to ganger daglig). Forholdet mellom rivaroksabankonsentrasjonen og faktor Xa-aktiviteten ble best beskrevet ved en E_{max}-modell. For PT beskrev vanligvis den lineære modellen dataene bedre. Avhengig av hvilke PT-reagenser som ble benyttet, varierte hellingsgraden betydelig. Når Neoplastin PT ble brukt var baseline for PT ca. 13 sekunder og hellingsgraden var rundt 3-4 sekunder/(100 mikrogram/liter). Resultatet av PK/PD analysen i fase II og III var sammenfallende med data fra friske frivillige.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt er ikke fastslått ved indikasjonen forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer for barn og ungdom opptil 18 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkeltdose, fototoksisitet, gentoksisitet, karsinogenitet og juvenil toksisitet.
Effekter sett ved toksisitetstester ved gjentatt dosering skyldes i hovedsak overdreven farmakodynamisk aktivitet av rivaroksaban. Hos rotte ble det sett økte IgG og IgA plasmanivåer ved klinisk relevante eksponeringsnivåer.
Det ble ikke sett effekter på fertilitet hos hann- eller hunnrotter. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter relatert til rivaroksabans farmakologiske virkningsmekanisme (det vil si blødningskomplikasjoner). Embryo-føtal toksisitet (post-implantasjonstap, retardert/progressiv bendannelse, multiple svakt fargede leverflekker) og en økt forekomst av vanlige misdannelser så vel som placentale forandringer er sett ved klinisk relevante plasmakonsentrasjoner. I de pre- og postnatale studiene hos rotte ble det sett redusert overlevelse for avkom ved doser som var toksiske for mordyret.

Rivaroksaban ble testet i ungrotter i inntil en behandlingsvarighet på 3 måneder som startet på dag 4 etter fødsel og viste en ikke-doserelatert økning i peri-insulare blødninger. Det ble ikke sett noe bevis på målorganspesifikk toksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:
Cellulose, mikrokrystallinsk
Krysskarmellosenatrium
Laktosemonohydrat
Hypromellose (2910)
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:
Makrogol (3350)
Hypromellose (2910)
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, rødt (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

Knuste tabletter
Knuste rivaroksabantabletter er stabile i vann og i eplepuré i opptil 4 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Esker inneholder 10, 14, 28, 42 eller 98 filmdrasjerte tabletter i blistere av PP/aluminiumsfolie.
Esker inneholder 10 x 1 eller 100 x 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblistere av PP/aluminiumsfolie.
Multipakninger inneholder 10 pakninger med 10 x 1 (100) filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblistere av PP/aluminiumsfolie.
Esker inneholder 14 filmdrasjerte tabletter i blistere av PVC/PVDC/aluminiumsfolie.

HDPE-boks med skrulokk av PP inneholder 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Knuste tabletter
Rivaroksabantabletter kan knuses og suspenderes i 50 ml vann og administreres via nasogastrisk sonde eller magesonde etter å ha bekreftet gastrisk plassering av sonden. Etterpå bør sonden skylles med vann. Siden rivaroksabanabsorbsjon er avhengig av hvor virkestoffet frigjøres, skal administrering av rivaroksaban distalt for magen unngås, da dette kan føre til redusert absorbsjon og dermed redusert eksponering for virkestoffet.

Etter administrering av en knust rivaroksabantablett på 15 mg eller 20 mg, skal dosen deretter umiddelbart etterfølges av enteral ernæring.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (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 MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. september 2008
Dato for siste fornyelse: 22. mai 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu/.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 20 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg rivaroksaban.

Hjelpestoff med kjent effekt
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 21,76 mg laktose (som monohydrat), se pkt. 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

Brunrøde, runde, bikonvekse tabletter (diameter 6 mm, krumningsradius 9 mm) merket med BAYER-korset på den ene siden og "20" og en trekant på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Voksne
Forebygging av slag og systemisk emboli hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, slik som kongestiv hjertesvikt, hypertensjon, alder ≥75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall.

Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne. (For LE-pasienter som er hemodynamisk ustabile, se pkt. 4.4.)

Pediatrisk populasjon
Behandling av venøs tromboembolisme (VTE) og forebygging av tilbakevendende VTE hos barn og ungdom under 18 år, som veier mer enn 50 kg, etter minst 5 dager med innledende parenteral behandling med antikoagulanter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering
Forebygging av slag og systemisk emboli hos voksne
Anbefalt dose er 20 mg én gang daglig. Dette er også anbefalt maksimal dose.

Behandling med Xarelto bør pågå over lengre tid forutsatt at fordeler ved forebygging av slag og systemisk emboli er større enn risikoen for blødninger (se pkt. 4.4).

Dersom en dose glemmes bør pasienten ta Xarelto umiddelbart og fortsette neste dag som anbefalt med én daglig dose. Dobbel dose skal ikke tas i løpet av én og samme dag som erstatning for en glemt dose.

Behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne
Anbefalt dose ved oppstart av behandling av akutt DVT eller LE er 15 mg to ganger daglig de første 3 ukene, deretter 20 mg én gang daglig ved fortsatt behandling og forebygging av tilbakevendende DVT og LE.

Kort behandlingsvarighet (minst 3 måneder) bør vurderes hos pasienter med DVT eller LE som fremkalles av alvorlige forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig stor operasjon eller traume). Lengre behandlingsvarighet bør vurderes hos pasienter hvor DVT eller LE ikke har sammenheng med alvorlige, forbigående risikofaktorer, DVT eller LE uten utløsende faktorer eller en historie med tilbakevendende DVT eller LE.

Når forlenget forebygging av tilbakevendende DVT og LE er indisert (etter fullføring av minst 6 måneders behandling for DVT eller LE), er anbefalt dose 10 mg én gang daglig. Hos pasienter hvor risikoen for tilbakevendende DVT eller LE er ansett som høy, f.eks. hos de med kompliserte komorbiditeter eller som har utviklet tilbakevendende DVT eller LE ved forlenget forebyggende behandling med Xarelto 10 mg én gang daglig, bør en dose på Xarelto 20 mg én gang daglig vurderes.

Behandlingsvarighet og valg av dose bør bestemmes individuelt etter nøye vurdering av behandlingens nytte veid mot risiko for blødninger (se pkt. 4.4).

	Tidsperiode	Doseringsplan	Total daglig dose
Behandling og forebygging av tilbakevendende DVT og LE	Dag 1-21	15 mg to ganger daglig	30 mg
	Fra og med dag 22	20 mg én gang daglig	20 mg
Forebygging av tilbakevendende DVT og LE	Etter fullføring av minst 6 måneders behandling for DVT eller LE	10 mg én gang daglig eller 20 mg én gang daglig	10 mg eller 20 mg

For å lette overgangen fra dosering med 15 mg til 20 mg etter dag 21, finnes det en 4-ukers startpakning med Xarelto til behandling av DVT/LE.

Dersom en dose glemmes i fasen med 15 mg to ganger daglig (dag 1-21) bør pasienten ta Xarelto umiddelbart for å sikre inntaket på 30 mg Xarelto per dag. I dette tilfellet kan to 15 mg tabletter tas samtidig. Neste dag bør pasienten fortsette som anbefalt med 15 mg to ganger daglig.

Dersom en dose glemmes i fasen med administrering én gang daglig bør pasienten ta Xarelto umiddelbart, og neste dag fortsette som anbefalt med én daglig dose. Dobbel dose skal ikke tas i løpet av én og samme dag som erstatning for en glemt dose.

Behandling av VTE og forebygging av VTE-tilbakefall hos barn og ungdom
Xarelto-behandling hos barn og ungdom under 18 år skal initieres etter minst 5 dager med innledende parenteral antikoagulantbehandling (se pkt. 5.1).

Dosen for barn og ungdom beregnes basert på kroppsvekt.
- Kroppsvekt på over 50 kg:
  en daglig dose på 20 mg rivaroksaban anbefales. Dette er den maksimale daglige dosen.
- Kroppsvekt fra 30 til 50 kg:
  en daglig dose på 15 mg rivaroksaban anbefales. Dette er den maksimale daglige dosen.
- Les preparatomtalen for Xarelto granulat til mikstur, suspensjon i forbindelse med pasienter som veier under 30 kg.

Vekten til et barn bør overvåkes, og dosen vurderes regelmessig. Dette er for å sikre at en terapeutisk dose opprettholdes. Dosejusteringer skal kun skje basert på endringer i kroppsvekt.

Behandling bør fortsettes i minst 3 måneder hos barn og ungdom. Behandling kan forlenges i opptil 12 måneder når det er klinisk nødvendig. Det er ingen data tilgjengelig hos barn for å støtte en dosereduksjon etter 6 måneders behandling. Nytte- og risikoforholdet ved fortsatt behandling etter 3 måneder bør vurderes på individuell basis og ta hensyn til risikoen for tilbakevendende trombose kontra potensiell blødningsrisiko.

Dersom en dose glemmes, må den glemte dosen tas så snart som mulig etter at det oppdages, men kun på samme dag. Hvis dette ikke er mulig, skal pasienten hoppe over dosen og fortsette med neste dose som forskrevet. Pasienten skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Overgang fra vitamin K-antagonister (VKA) til Xarelto
- Forebyggende behandling av slag og systemisk emboli:
  VKA-behandling bør avbrytes og behandling med Xarelto initieres når INR (International Normalised Ratio) er ≤3,0.
- Behandling av DVT, LE og forebyggende behandling av tilbakefall hos voksne og behandling av VTE og forebyggende behandling av tilbakefall hos pediatriske pasienter:
  VKA-behandling bør avbrytes og behandling med Xarelto initieres når INR er ≤2,5.

Det er falsk økning i INR-verdiene etter inntak av Xarelto, når pasienter går over fra VKA til Xarelto. INR er ikke egnet til å måle antikoagulerende aktivitet for Xarelto og bør derfor ikke brukes (se pkt. 4.5).

Overgang fra Xarelto til vitamin K-antagonister (VKA)
Ved overgang fra Xarelto til VKA kan utilstrekkelig antikoagulering oppstå. Vedvarende tilstrekkelig antikoagulering bør sikres ved enhver overføring til en alternativ antikoagulant. Merk at Xarelto kan bidra til økt INR.
Ved overgang fra Xarelto til VKA, bør VKA gis samtidig inntil INR er ≥2,0. I de første to dagene i overgangsperioden bør standard initiell VKA-dosering benyttes, etterfulgt av VKA-dosering i henhold til INR-testing. Mens pasientene bruker både Xarelto og VKA bør INR ikke testes før det har gått minst 24 timer siden forrige dose, men før neste dose med Xarelto. Så snart Xarelto er seponert kan pålitelig INR-testing tidligst utføres 24 timer etter den siste dosen (se pkt. 4.5 og 5.2)

Pediatriske pasienter:
Barn som bytter behandling fra Xarelto til VKA må fortsette med Xarelto i 48 timer etter første dose med VKA. Etter 2 dager med samtidig administrering, skal det innhentes en INR før neste planlagte dose av Xarelto. Det anbefales at samtidig administrering av Xarelto og VKA opphører når INR er ≥ 2,0. Når Xarelto seponeres, kan pålitelig INR-testing utføres 24 timer etter den siste dosen (se over og pkt. 4.5).

Overgang fra parenterale antikoagulanter til Xarelto
Hos voksne og pediatriske pasienter som samtidig får en parenteral antikoagulant, seponeres den parenterale antikoagulanten og Xarelto gis 0-2 timer før den neste planlagte dosen av det parenterale legemidlet (f.eks. lavmolekylært heparin) skulle vært gitt, eller når et kontinuerlig administrert parenteralt legemiddel seponeres (f.eks. intravenøst ufraksjonert heparin).

Overgang fra Xarelto til parenterale antikoagulanter
Seponer Xarelto og gi den første dosen med parenteral antikoagulant når neste dose med Xarelto skulle vært gitt.

<u>Spesielle populasjoner</u>
Nedsatt nyrefunksjon
Voksne:
Begrensede kliniske data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-29 ml/minutt) indikerer at plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban er signifikant forhøyet. Xarelto skal derfor brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Bruk hos pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

Til pasienter med moderat (kreatininclearance 30-49 ml/minutt) eller alvorlig (kreatininclearance 15-29 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon gjelder følgende doseanbefalinger:

- Til forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer er anbefalt dose 15 mg én gang daglig (se pkt. 5.2).

- Til behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE: Pasienter bør behandles med 15 mg to ganger daglig i de 3 første ukene.

Deretter, når anbefalt dose er 20 mg én gang daglig, skal en dosereduksjon fra 20 mg én gang daglig til 15 mg én gang daglig vurderes dersom pasientens antatte blødningsrisiko er høyere enn risikoen for tilbakevendende DVT og LE. Anbefalingen om bruk av 15 mg er basert på farmakokinetisk modellering og er ikke undersøkt ved disse kliniske forholdene (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2).
Når den anbefalte dosen er 10 mg én gang daglig, er ingen dosejustering av den anbefalte dosen nødvendig.

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 ml/minutt) (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon:
- Barn og ungdom med lett nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate på 50-80 ml/minutt/1,73 m^2): ingen dosejustering er nødvendig basert på data hos voksne og begrensede data hos pediatriske pasienter (se pkt. 5.2).
- Barn og ungdom med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate på < 50 ml/minutt/1,73 m^2): Xarelto anbefales ikke fordi det ikke finnes noen tilgjengelige kliniske data (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon
Xarelto er kontraindisert hos pasienter med leversykdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkludert cirrhosepasienter med Child Pugh B og C (se pkt. 4.3 og 5.2).
Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data hos barn med nedsatt leverfunksjon.

Eldre
Ingen dosejustering (se pkt. 5.2)

Kroppsvekt
Ingen dosejustering for voksne (se pkt. 5.2)
Hos pediatriske pasienter fastslås dosen basert på kroppsvekt.

Kjønn
Ingen dosejustering (se pkt. 5.2)

Pasienter som gjennomgår konvertering
Behandling med Xarelto kan inititeres eller fortsettes hos pasienter som har behov for konvertering.
Ved transøsofageal ekkokardiografi-veiledet konvertering hos pasienter som tidligere ikke er behandlet med antikoagulanter, skal behandling med Xarelto igangsettes minst 4 timer før konvertering for å sikre tilstrekkelig antikoagulering (se pkt. 5.1 og 5.2). For alle pasienter bør det før konvertering innhentes en bekreftelse på at Xarelto er tatt i henhold til forskrivning. Beslutning om initiering og varighet av behandling skal ta hensyn til gjeldende retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling for pasienter som gjennomgår konvertering.

Pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som gjennomgår PCI (perkutan koronarintervensjon) med innsetting av stent
Det er begrenset erfaring med en redusert dose på 15 mg Xarelto én gang daglig (eller 10 mg Xarelto én gang daglig for pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-49 ml/minutt)) i tillegg til en P2Y12-hemmer i maksimalt 12 måneder til pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som har behov for perorale antikoagulanter og som gjennomgår PCI med innsetting av stent (se pkt. 4.4 og 5.1).

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av Xarelto hos barn i alderen 0 til < 18 år har ikke blitt fastslått ved indikasjonen forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer. Det finnes ingen tilgjengelige data. Det anbefales derfor ikke til bruk hos barn under 18 år ved andre indikasjoner enn ved behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE.

Administrasjonsmåte
Voksne
Xarelto er til oral bruk.
Tablettene skal tas sammen med mat (se pkt. 5.2).

Knuste tabletter
Til pasienter som ikke kan svelge hele tabletter, kan Xarelto-tabletten knuses og blandes med vann eller eplepuré umiddelbart før bruk og administreres oralt. Umiddelbart etter administrering av knuste Xarelto filmdrasjerte tabletter 15 mg eller 20 mg bør mat inntas.
Den knuste tabletten kan også gis via magesonde (se pkt. 5.2 og 6.6).

Barn og ungdom som veier over 50 kg
Xarelto er til oral bruk.
Pasienten skal bes om å svelge tabletten med væske. Den bør også tas sammen med mat (se pkt. 5.2).
Tablettene bør tas med ca. 24 timers mellomrom.

Hvis pasienten gulper opp dosen eller kaster opp innen 30 minutter etter å ha fått dosen, skal det gis en ny dose. Men hvis pasienten kaster opp over 30 minutter etter dosen, skal dosen ikke gis på nytt og den neste dosen skal tas som planlagt.

Tabletten må ikke deles i et forsøk på å gi en del av en tablettdose.

Knuste tabletter
For pasienter som ikke er i stand til å svelge hele tabletter, bør Xarelto granulat til mikstur, suspensjon brukes. Hvis miksturen ikke er umiddelbart tilgjengelig når doser på 15 mg eller 20 mg rivaroksaban er forskrevet, kan disse gis ved å knuse tablettene på 15 mg eller 20 mg og blande dem med vann eller eplepuré umiddelbart før oral administrering.
Den knuste tabletten kan gis via nasogastrisk sonde eller magesonde (se pkt. 5.2 og 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktiv klinisk signifikant blødning.

Lesjoner eller tilstander, dersom dette anses å være en betydelig risiko for alvorlig blødning. Dette kan omfatte nåværende eller nylig gastrointestinal ulcussykdom, eksisterende ondartede svulster med høy risiko for blødning, nylig skade i hjerne eller ryggrad, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, ryggrad eller øyeregion, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliter.

Samtidig behandling med alle andre antikoagulanter, f.eks. ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinuks etc.), orale antikoagulanter (warfarin, dabigatraneteksilat, apixaban etc.), unntatt i spesielle tilfeller ved bytte av antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 4.2) eller når ufraksjonert heparin administreres i doser som er nødvendig for å holde sentralt vene- eller arteriekateter åpent (se pkt. 4.5).

Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkludert cirrhosepasienter med Child Pugh B og C (se pkt. 5.2).

Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Klinisk overvåking i tråd med praksis for antikoagulasjon er anbefalt gjennom hele behandlingsperioden.

Blødningsrisiko
Som med andre antikoagulanter, skal pasienter som bruker Xarelto observeres nøye for tegn på blødning. Det er anbefalt å bruke det med forsiktighet ved tilstander med økt risiko for blødning. Administrering av Xarelto skal avbrytes dersom det oppstår alvorlig blødning (se pkt. 4.9).

I de kliniske studiene ble blødninger i slimhinner (dvs. epistaksis, gingival-, gastrointestinal-, og urogenitalblødninger, inkludert unormale vaginalblødninger eller økte menstruasjonsblødninger) og anemi sett hyppigere under langtidsbehandling med rivaroksaban sammenlignet med VKA-behandling. I tillegg til egnet klinisk overvåking kan derfor laboratorietester av hemoglobin/hematokrit være nyttig for å oppdage skjulte blødninger og fastslå klinisk relevans av synlige blødninger, der dette anses som hensiktsmessig.

Flere undergrupper av pasienter, som beskrevet nedenfor, har økt blødningsrisiko. Disse pasientene må overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på blødningskomplikasjoner og anemi etter at behandlingen er startet (se pkt. 4.8).
Uforklarlige fall i hemoglobinnivået eller blodtrykket må undersøkes med tanke på å lokalisere blødningen.

Selv om behandling med rivaroksaban ikke krever rutinemessig overvåking av eksponering, kan rivaroksabannivåer målt ved hjelp av kalibrerte kvantitative anti-faktor Xa-tester være nyttige i unntakstilfeller der kunnskap om rivaroksabaneksponering kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser, f.eks. ved overdosering og hastekirurgi (se pkt. 5.1 og 5.2).

Pediatrisk populasjon
Det er begrensede data hos barn med cerebral vene- og sinusvenetrombose som har infeksjon i sentralnervesystemet (se pkt. 5.1). Riskoen for blødning bør evalueres nøye før og under behandling med rivaroksaban.

Nedsatt nyrefunksjon
Hos voksne pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt) kan plasmanivået av rivaroksaban være signifikant forhøyet (gjennomsnittlig 1,6 ganger), noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Xarelto må brukes med forsiktighet hos pasienter med kreatininclearance 15-29 ml/minutt. Bruk hos pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt anbefales ikke (se pkt. 4.2 og 5.2).
Xarelto bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon som samtidig får andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban (se pkt. 4.5).
Xarelto anbefales ikke hos barn og ungdom med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate på < 50 ml/minutt/1,73 m^2), da det ikke finnes noen tilgjengelige kliniske data.

Interaksjon med andre legemidler
Xarelto anbefales ikke brukt hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med azolantimykotika (som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) eller HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir). Disse virkestoffene er kraftige hemmere av både CYP3A4 og P-gp og kan derfor føre til en klinisk relevant økning (gjennomsnittlig 2,6 ganger) i plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban, og dermed økt blødningsrisiko. Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data hos barn som får samtidig systemisk behandling med sterke hemmere av både CYP 3A4 og P-gp (se pkt. 4.5).

Det må utvises forsiktighet ved samtidig behandling med legemidler som påvirker hemostasen, f.eks. ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), acetylsalisylsyre og blodplateaggregasjonshemmere eller selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI). Til pasienter med risiko for ulcerøs gastrointestinal sykdom kan passende profylaktisk behandling vurderes (se pkt. 4.5).

Andre risikofaktorer for blødning
Som med andre antitrombotiske midler er rivaroksaban ikke anbefalt hos pasienter med økt blødningsrisiko, f.eks. ved:
- kongenitale eller ervervede blødningsforstyrrelser
- ukontrollert, alvorlig arteriell hypertensjon

- annen gastrointestinal sykdom utenom aktiv ulcerasjon som potensielt kan føre til blødningskomplikasjoner (f.eks. inflammatorisk tarmsykdom, øsofagitt, gastritt og gastroøsofageal reflukssykdom)
- vaskulær retinopati
- bronkiektasi eller tidligere blødning i lungene

Pasienter med kreft
Pasienter med ondartet sykdom kan samtidig ha høyere risiko for blødning og trombose. Den individuelle fordelen med antitrombotisk behandling bør veies opp mot risiko for blødning hos pasienter med aktiv kreft, avhengig av tumorplassering, antineoplastisk behandling og sykdomsstadium. Tumorer i mage-tarmkanalen eller urogenitalsystemet har vært assosiert med en økt risiko for blødning under behandling med rivaroksaban.
Hos pasienter med ondartede neoplasmer med høy risiko for blødning er bruk av rivaroksaban kontraindisert (se pkt. 4.3).

Pasienter med kunstige klaffer
Rivaroksaban skal ikke brukes som tromboseprofylakse hos pasienter som nylig har fått utført kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVR). Sikkerhet og effekt av Xarelto er ikke undersøkt hos pasienter med kunstige hjerteklaffer. Det finnes derfor ingen data som støtter at Xarelto gir tilstrekkelig antikoagulasjon hos denne pasientpopulasjonen. Behandling med Xarelto anbefales derfor ikke til disse pasientene.

Pasienter med antifosfolipid syndrom
Direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK) inkludert rivaroksaban er ikke anbefalt hos pasienter med tidligere trombose som er diagnostisert med antifosfolipidsyndrom. Dette gjelder særlig pasienter som er trippel-positive (for lupus antikoagulant, antikardiolipin antistoffer, og anti-beta 2-glykoprotein I antistoffer). Behandling med DOAKer kan være assosiert med økt forekomst av tilbakevendende trombotiske hendelser, sammenlignet med behandling med vitamin K-antagonister.

Pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som gjennomgår PCI med innsetting av stent
Kliniske data fra en intervensjonsstudie med hovedformål å vurdere sikkerheten hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som gjennomgår PCI med innsetting av stent, er tilgjengelige. Data vedrørende effekt hos denne populasjonen er begrenset (se pkt. 4.2 og 5.1). Det foreligger ingen data for slike pasienter med slag/forbigående iskemisk anfall (TIA) i anamnesen.

LE-pasienter som er hemodynamisk ustabile eller pasienter som trenger trombolyse eller lungeembolektomi
Xarelto er ikke anbefalt som et alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile eller som kan få trombolyse eller lungeembolektomi, da sikkerhet og effekt for Xarelto ikke er fastslått ved slike kliniske tilstander.

Spinal-/epiduralanestesi eller -punksjon
Når nevroaksial anestesi (spinal-/epiduralanestesi) eller spinal-/epiduralpunksjon brukes, har pasienter som behandles med antitrombotiske midler til forebygging av tromboemboliske komplikasjoner, risiko for å utvikle epiduralt eller spinalt hematom som kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Risikoen for slike hendelser kan øke ved postoperativ bruk av inneliggende epiduralkatetre eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen. Risikoen kan også øke ved traumatisk eller gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasientene må overvåkes hyppig med tanke på tegn og symptomer på nedsatt nevrologisk funksjon (f.eks. nummenhet eller svakhet i bena, tarm- eller blæredysfunksjon). Ved nevrologisk utfall er rask diagnostisering og behandling nødvendig. Før nevroaksial intervensjon må legen veie de potensielle fordelene opp mot risiko hos antikoagulerte pasienter og hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse. I slike situasjoner er det ingen klinisk erfaring med bruk av 20 mg rivaroksaban.
For å redusere mulig risiko for blødninger som er forbundet med samtidig bruk av rivaroksaban og nevroaksial anestesi (epidural/spinal) eller spinalpunksjon, bør det tas hensyn til den farmakokinetiske profilen for rivaroksaban. Innsetting og uttak av et epiduralkateter eller lumbalpunksjon utføres helst når antikogulanteffekten for rivaroksaban er beregnet å være lav. Det eksakte tidspunktet for å oppnå en tilstrekkelig lav antikoagulanteffekt hos hver enkelt pasient er imidlertid ukjent og bør veies opp mot hvor mye den diagnostiske prosedyren haster.

Basert på den generelle PK-karakterisitikken ved minst 2x halveringstiden, bør det gå minst 18 timer etter siste administrering av rivaroksaban hos unge voksne pasienter og 26 timer hos eldre pasienter før et epiduralkateter fjernes (se pkt. 5.2). Etter at kateteret er fjernet, bør det gå minst 6 timer før administrering av den neste rivaroksabandosen.
Ved traumatisk punksjon må administrering av rivaroksaban utsettes i 24 timer.
Det finnes ingen tilgjengelige data om timing av innsetting eller fjerning av nevroaksialt kateter hos barn som er under behandling med Xarelto. I slike tilfeller skal rivaroksaban seponeres og en kortvirkende parenteral antikoagulant vurderes.

Doseringsanbefalinger før og etter invasive prosedyrer og kirurgiske inngrep
Dersom det er behov for en invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep bør behandlingen med Xarelto 20 mg avbrytes minst 24 timer før inngrepet, dersom dette er mulig og basert på en klinisk vurdering av legen. Dersom inngrepet ikke kan utsettes, skal økt blødningsrisiko vurderes mot behovet for rask utførelse av inngrepet.
Xarelto bør gjenopptas så snart som mulig etter invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep, dersom den kliniske situasjonen tillater dette og tilstrekkelig hemostase er etablert, noe som bestemmes av behandlende lege (se pkt. 5.2).

Eldre pasienter
Blødningsrisiko kan øke med økende alder (se pkt. 5.2).

Hudreaksjoner
Alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom) er rapportert etter markedsføring i forbindelse med bruk av rivaroksaban (se pkt. 4.8). Pasientene ser ut til å ha høyest risiko for å få disse reaksjonene tidlig i behandlingen: I de fleste tilfellene oppstår reaksjonene i løpet av de første ukene med behandling. Rivaroksaban bør seponeres umiddelbart ved tegn på alvorlig hudutslett (f.eks. utslett som sprer seg, hissig utslett og/eller blemmer), eller andre tegn på overfølsomhet som oppstår sammen med lesjoner på slimhinnene.

Informasjon om hjelpestoffer
Xarelto inneholder laktose. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenhet, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Omfanget av interaksjoner hos den pediatriske populasjonen er ikke kjent. Interaksjonsdataene angitt nedenfor ble innhentet hos voksne, og advarslene i pkt. 4.4 må tas med i betraktningen for den pediatriske populasjonen.

CYP3A4- og P-gp-hemmere
Samtidig administrering av rivaroksaban og ketokonazol (400 mg én gang daglig) eller ritonavir (600 mg to ganger daglig) økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC 2,6/2,5 ganger, og økte rivaroksabans gjennomsnittlige C_{max} med 1,7/1,6 ganger med signifikante økninger i farmakodynamiske effekter, noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Xarelto anbefales derfor ikke brukt hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med azolantimykotika som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol eller HIV-proteasehemmere. Disse virkestoffene er sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp (se pkt. 4.4).

Virkestoffer som er sterke hemmere av bare én av rivaroksabans eliminasjonsveier, enten CYP3A4 eller P-gp, forventes å øke plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban i mindre grad. Klaritromycin (500 mg to ganger daglig) f.eks., vurdert som en sterk hemmer av CYP3A4 og en moderat hemmer av P-gp, økte rivaroksabans gjennomsnittlig AUC med 1,5 ganger og C_{max} med 1,4 ganger. Interaksjonen med klaritromycin er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter. (Vedrørende pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 4.4).

Erytromycin (500 mg tre ganger daglig), som er en moderat hemmer av CYP3A4 og P-gp, økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC og C_{max} med 1,3 ganger. Interaksjonen med erytromycin er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter.
Hos personer med lett nedsatt nyrefunksjon økte erytromycin (500 mg tre ganger daglig) rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 1,8 ganger og C_{max} med 1,6 ganger sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Hos personer med moderat nedsatt nyrefunksjon økte erytromycin rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 2,0 ganger og C_{max} med 1,6 ganger sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Effekten av erytromycin er additiv til nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Flukonazol (400 mg én gang daglig), som regnes som en moderat hemmer av CYP3A4, økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 1,4 ganger og gjennomsnittlige C_{max} med 1,3 ganger. Interaksjonen med flukonazol er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter. (Se pkt. 4.4 for pasienter med nedsatt nyrefunksjon).

Da det foreligger begrensede kliniske data for dronedaron, bør samtidig administrering med rivaroksaban unngås.

Antikoagulantia
Etter samtidig administrering av enoksaparin (40 mg enkeltdose) og rivaroksaban (10 mg enkeltdose), ble det observert en additiv effekt på anti-faktor Xa-aktiviteten uten noen tilleggseffekter på koagulasjonsprøver (PT, aPTT). Enoksaparin påvirket ikke rivaroksabans farmakokinetikk.
På grunn av den økte blødningsrisikoen må det utvises forsiktighet hvis pasienten samtidig behandles med andre antikoagulantia (se pkt. 4.3 og 4.4).

NSAIDs/blodplateaggregasjonshemmere
Det er ikke sett klinisk relevant forlengelse av blødningstiden etter samtidig administrering av rivaroksaban (15 mg) og 500 mg naproksen. Enkelte personer kan imidlertid ha en mer uttalt farmakodynamisk respons. Det er ikke sett klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ved samtidig administrering av rivaroksaban og 500 mg acetylsalisylsyre.
Klopidogrel (300 mg initialdose etterfulgt av 75 mg vedlikeholdsdose) viste ingen farmakokinetisk interaksjon med rivaroksaban (15 mg), men i en undergruppe av pasienter ble det observert en relevant økning i blødningstiden som ikke var forbundet med blodplateaggregasjon, P-selektin- eller GPIIb/IIIa-reseptornivåer.
Det må utvises forsiktighet hvis pasienten samtidig behandles med NSAIDs (inkludert acetylsalisylsyre) og blodplateaggregasjonshemmere, da disse legemidlene vanligvis øker blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

SSRI/SNRI
Som for andre antikoagulantia, finnes det en mulighet for at pasienter har økt risiko for blødninger ved samtidig bruk av SSRI eller SNRI, på grunn av effekten disse er rapportert å ha på blodplater. Ved samtidig bruk i det kliniske studie-programmet for rivaroksaban, ble numerisk høyere frekvens av alvorlige og ikke-alvorlige, klinisk relevante blødninger observert i alle behandlingsgruppene.

Warfarin
Hos pasienter som går over fra vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0-3,0) til rivaroksaban (20 mg) eller fra rivaroksaban (20 mg) til warfarin (INR 2,0-3,0) økte protrombintid/INR (Neoplastin) mer enn additivt (individuelle INR-verdier inntil 12 kan observeres), mens effekter på aPTT, hemming av faktor Xa-aktivitet og endogent trombinpotensial var additive.
Dersom det er behov for å teste de farmakodynamiske effektene av rivaroksaban i overgangsperioden kan anti-faktor Xa-aktivitet, PiCT (prothrombinase-induced clotting time) og HepTest brukes, da disse testene ikke påvirkes av warfarin. På den fjerde dagen etter siste warfarindose, viste alle testene (inkludert PT, aPTT, hemming av faktor Xa-aktiviet og ETP) kun effekten av rivaroksaban.
Dersom det er ønskelig å teste de farmakodynamiske effektene av warfarin i overgangsperioden, kan INR-målinger benyttes ved C_{trough} for rivaroksaban (24 timer etter forrige inntak av rivaroksaban), da denne testen påvirkes minimalt av rivaroksaban ved dette tidspunktet.

Ingen farmakokinetisk interaksjon er observert mellom warfarin og rivaroksaban.

CYP3A4-indusere
Samtidig administrering av rivaroksaban og den sterke CYP3A4-induseren rifampicin førte til en reduksjon på ca. 50 % i rivaroksabans gjennomsnittlige AUC, med parallelle reduksjoner i farmakodynamiske effekter. Samtidig bruk av rivaroksaban og andre sterke CYP3A4-indusere (f.eks. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller prikkperikum *(Hypericum perforatum)*) kan også føre til redusert plasmakonsentrasjon av rivaroksaban. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-indusere bør derfor unngås med mindre pasienten overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på trombose.

Annen samtidig behandling
Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ble observert da rivaroksaban ble gitt samtidig med midazolam (substrat for CYP3A4), digoksin (substrat for P-gp), atorvastatin (substrat for CYP3A4 og P-gp) eller omeprazol (protonpumpehemmer). Rivaroksaban verken hemmer eller induserer viktige CYP-isoformer som CYP3A4.

Laboratorieparametere
Koagulasjonsparametere (f.eks. PT, aPTT, HepTest) påvirkes som forventet i henhold til rivaroksabans virkningsmekanisme (se pkt. 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Sikkerhet og effekt av Xarelto har ikke blitt fastslått hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). På grunn av mulige reproduksjonstoksiske effekter, blødningsrisiko og funn som viser at rivaroksaban passerer placenta, er Xarelto kontraindisert hos gravide (se pkt. 4.3).

Kvinner i fertil alder bør unngå å bli gravide under behandling med rivaroksaban.

Amming
Sikkerhet og effekt av Xarelto har ikke blitt fastslått hos kvinner som ammer. Data fra dyr indikerer at rivaroksaban utskilles i morsmelk. Xarelto er derfor kontraindisert hos kvinner som ammer (se pkt. 4.3). Det må derfor tas en beslutning hvorvidt amming skal avbrytes eller om pasienten skal avslutte/avstå fra behandling.

Fertilitet
Det er ikke utført spesifikke studier med rivaroksaban for å undersøke effekten på fertilitet hos mennesker. I en studie med hann- og hunnrotter ble det ikke sett effekter på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Xarelto har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bivirkninger som synkope (frekvens: mindre vanlige) og svimmelhet (frekvens: vanlige) er rapportert (se pkt. 4.8). Pasienter som opplever disse bivirkningene bør ikke kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
Sikkerheten av rivaroksaban er evaluert i tretten pivotale fase III-studier (se tabell 1).

Totalt 69 608 voksne pasienter i nitten fase III-studier og 488 pediatriske pasienter i to fase II-studier og to fase III-studier ble eksponert for rivaroksaban.

Tabell 1: Antall pasienter, total døgndose og maksimal behandlingsvarighet i fase III-studier med voksne og pediatriske pasienter

Indikasjon	**Antall pasienter***	**Total døgndose**	**Maksimal behandlings-varighet**
Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi	6097	10 mg	39 dager
Forebygging av VTE hos klinisk syke pasienter	3997	10 mg	39 dager
Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall	6790	Dag 1-21: 30 mg Dag 22 osv.: 20 mg Etter minst 6 måneder: 10 mg eller 20 mg	21 måneder
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos nyfødte født på termin, og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	329	Dose justert etter kroppsvekt for å oppnå en tilsvarende eksponering som det som er observert hos voksne behandlet for DVT med 20 mg rivaroksaban én gang daglig	12 måneder
Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	7750	20 mg	41 måneder
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	10 225	Henholdsvis 5 mg eller 10 mg administrert samtidig med enten ASA (acetylsalisylsyre) eller ASA pluss klopidogrel eller tiklopidin	31 måneder
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom	18 244	5 mg administrert samtidig med ASA eller 10 mg alene	47 måneder
	3256**	5 mg administrert samtidig med ASA	42 måneder

* Pasienter som er eksponert for minst én dose rivaroksaban

** Fra VOYAGER PAD-studien

Bivirkningene som ble hyppigst rapportert hos pasienter som fikk rivaroksaban var blødninger (tabell 2) (se også pkt. 4.4 og "Beskrivelse av enkelte bivirkninger" nedenfor). Av blødningene som ble hyppigst rapportert var epistaksis (4,5 %) og blødning i gastrointestinaltraktus (3,8 %).

Tabell 2: Frekvens av episoder med blødning* og anemi hos pasienter eksponert for rivaroksaban på tvers av de fullførte fase III-studiene med voksne og pediatriske pasienter

Indikasjon	Enhver blødning	Anemi
Forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi	6,8 % av pasientene	5,9 % av pasientene
Forebygging av VTE hos klinisk syke pasienter	12,6 % av pasientene	2,1 % av pasientene
Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall	23 % av pasientene	1,6 % av pasientene
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos nyfødte født på termin, og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	39,5 % av pasientene	4,6 % av pasientene
Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	28 per 100 pasientår	2,5 per 100 pasientår
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	22 per 100 pasientår	1,4 per 100 pasientår
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom	6,7 per 100 pasientår	0,15 per 100 pasientår**
	8,38 per 100 pasientår[#]	0,74 per 100 pasientår***[#]

* For alle rivaroksabanstudiene ble alle blødningsepisoder registrert, rapportert og vurdert.
** I COMPASS-studien er det en lav forekomst av anemi, fordi det er brukt en selektiv tilnærming til registrering av bivirkninger.
*** En selektiv tilnærming til bivirkningsregistrering ble brukt
# Fra VOYAGER PAD-studien

Bivirkninger i tabellform
Frekvensene for bivirkningene som er rapportert med Xarelto hos voksne og pediatriske pasienter, er oppsummert i tabell 3 etter organklassesystem (MedDRA) og etter frekvens.

Frekvenser er definert som:
Svært vanlige (≥1/10)
Vanlige (≥1/100 til <1/10)
Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)
Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)
Svært sjeldne (<1/10 000)
Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Tabell 3: Alle bivirkninger rapportert hos voksne pasienter i kliniske fase III-studier eller under bruk etter markedsføring* og i to fase II-studier og to fase III-studier med pediatriske pasienter

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
Anemi (inkl. respektive laboratorieparametere)	Trombocytose (inkl. økt blodplatetall)[A], trombocytopeni			
Forstyrrelser i immunsystemet				

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
	Allergisk reaksjon, allergisk dermatitt, angioødem og allergisk ødem		Anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk	
Nevrologiske sykdommer				
Svimmelhet, hodepine	Cerebral og intrakraniell blødning, synkope			
Øyesykdommer				
Øyeblødninger (inkl. konjunktival blødning)				
Hjertesykdommer				
	Takykardi			
Karsykdommer				
Hypotensjon, hematom				
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
Epistaksis, hemoptyse			Eosinofil pneumoni	
Gastrointestinale sykdommer				
Gingival blødning, blødning i gastrointestinaltraktus (inkl. rektal blødning), gastrointestinale og abdominale smerter, dyspepsi, kvalme, obstipasjon[A], diaré, oppkast[A]	Munntørrhet			
Sykdommer i lever og galleveier				
Forhøyede transaminaser	Nedsatt leverfunksjon, forhøyet bilirubin, forhøyet alkalisk fosfatase i blodet[A], forhøyet GGT[A]	Gulsott, forhøyet konjugert bilirubin, (med eller uten samtidig forhøyet ALAT), kolestase, hepatitt (inkludert hepatocellulær skade)		
Hud- og underhudssykdommer				
Pruritus (inkl. mindre vanlige tilfeller av generalisert pruritus), utslett, ekkymose, kutan og subkutan blødning	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse DRESS-syndrom	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				
Smerter i ekstremiteter[A]	Hemartrose	Muskelblødning		Kompartmentsyndrom sekundært til en blødning
Sykdommer i nyre og urinveier				

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Blødninger i urogenitaltraktus (inkl. hematuri og menoragi[B]), nedsatt nyrefunksjon (inkl. forhøyet kreatinin i blod, forhøyet urea i blod)				Nyresvikt/akutt nyresvikt sekundært til en blødning som er tilstrekkelig til å forårsake hypoperfusjon, antikoagulantrelatert nefropati
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
Feber[A], perifert ødem, nedsatt generell styrke og energi (inkl. fatigue, asteni)	Uvelhet (inkl. sykdomsfølelse)	Lokalt ødem[A]		
Undersøkelser				
	Forhøyet LDH[A], forhøyet lipase[A], forhøyet amylase[A]			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer				
Blødning etter inngrep (inkl. postoperativ anemi og blødning fra sår), kontusjon, sårsekresjon[A]		Vaskulær pseudoaneurisme[C]		

A: Observert ved forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi

B: Observert som svært vanlig ved behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall hos kvinner <55 år

C: Observert som mindre vanlig ved forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom (etter perkutan koronarintervensjon)

* En forhåndsspesifisert selektiv tilnærming til bivirkningsregistreringen ble brukt i utvalgte fase III-studier. Forekomsten av bivirkninger økte ikke og ingen nye bivirkninger ble identifisert etter analyse av disse studiene.

Beskrivelse av enkelte bivirkninger

På grunn den farmakologiske virkningsmekanismen kan bruk av Xarelto være forbundet med økt risiko for skjult eller synlig blødning fra alt vev eller organer, noe som kan føre til posthemorragisk anemi. Tegn, symptomer og alvorlighetsgrad (inkludert dødelig utgang) vil variere ut fra lokalisering, grad eller omfang av blødningen og/eller anemien (se pkt. 4.9 "Behandling av blødninger"). I de kliniske studiene var blødninger i slimhinner (dvs. epistaksis, gingival-, gastrointestinal-, og urogenitalblødninger, inkludert unormale vaginalblødninger eller økte menstruasjonsblødninger) og anemi hyppigere ved langtidsbehandling med rivaroksaban enn ved VKA-behandling. I tillegg til egnet klinisk overvåking kan derfor laboratorietesting av hemoglobin/hematokrit være nyttig for å oppdage skjulte blødninger og fastslå klinisk relevans av synlige blødninger, der dette anses som hensiktsmessig. Blødningsrisikoen kan være økt hos visse pasientgrupper, f.eks. pasienter med ukontrollert alvorlig arteriell hypertensjon og/eller ved samtidig behandling som påvirker hemostasen (se pkt 4.4 "Blødningsrisiko"). Menstruasjonsblødninger kan øke og/eller bli forlenget. Blødningskomplikasjoner kan manifesteres som svakhet, blekhet, svimmelhet, hodepine eller uforklarlig hevelse, dyspné og uforklarlig sjokk. I noen tilfeller er symptomer på hjerteiskemi som brystsmerter eller angina pectoris observert som en konsekvens av anemi.

Kjente komplikasjoner sekundært til alvorlig blødning, slik som kompartmentsyndrom og nyresvikt pga. hypoperfusjon, eller antikoagulantrelatert nefropati er rapportert for Xarelto. Det må derfor tas hensyn til muligheten for blødning ved evaluering av tilstanden til enhver antikoagulert pasient.

Pediatrisk populasjon
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE
Sikkerhetsvurderingen hos barn og ungdom er basert på sikkerhetsdata fra to åpne fase II-studier og én åpen fase III-studie med aktive kontroller hos pediatriske pasienter i alderen nyfødt til under 18 år. Sikkerhetsfunnene var generelt sett tilsvarende for rivaroksaban og komparatoren i de forskjellige pediatriske aldersgruppene. Totalt var sikkerhetsprofilen hos de 412 barna og ungdommene som ble behandlet med rivaroksaban, tilsvarende den som ble observert hos den voksne populasjonen og samsvarende på tvers av aldersundergruppene, selv om vurderingen er begrenset av det lave antallet pasienter.
Hos pediatriske pasienter ble hodepine (svært vanlig, 16,7 %), feber (svært vanlig, 11,7 %), epistaksis (svært vanlig, 11,2 %), oppkast (svært vanlig, 10,7 %), takykardi (vanlig, 1,5 %), økning i bilirubin (vanlig, 1,5 %) og økt konjugert bilirubin (mindre vanlig, 0,7 %) rapportert oftere enn hos voksne. Som med den voksne populasjonen ble menoragi observert hos 6,6 % (vanlig) av jenter etter menarke. Trombocytopeni som observert etter markedsføring i den voksne populasjonen, var vanlig (4,6 %) i kliniske studier med pediatriske pasienter. Bivirkningene hos pediatriske pasienter var hovedsakelig av mild til moderat alvorlighetsgrad.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Hos voksne er sjeldne tilfeller av overdoser opptil 1960 mg rapportert. I tilfeller av overdosering skal pasienten overvåkes nøye for blødningskomplikasjoner eller andre bivirkninger (se pkt. «Behandling av blødninger»). Tilgjengelige data om barn er begrenset. Pga. begrenset absorpsjon forventes maksimal effekt og ingen ytterligere økning i gjennomsnittlig plasmaeksponering ved supraterapeutiske doser på 50 mg rivaroksaban eller høyere hos voksne, men det finnes ingen tilgjengelige data ved supraterapeutiske doser hos barn.
Et spesifikt reverseringsmiddel (andeksanet alfa) som motvirker rivaroksabans farmakodynamiske effekter er tilgjengelig for voksne, men er ikke fastslått hos barn (se preparatomtalen for andeksanet alfa).
Bruk av medisinsk kull for å redusere absorpsjonen ved overdosering med rivaroksaban kan overveies.

Behandling av blødninger
Dersom en blødningskomplikasjon oppstår hos en pasient som får rivaroksaban, skal neste administrering av rivaroksaban utsettes eller behandlingen seponeres, etter behov. Rivaroksaban har en halveringstid på ca. 5-13 timer hos voksne. Halveringstiden hos barn estimert ved hjelp av farmakokinetisk populasjons (popPK)-modellering er kortere (se pkt. 5.2). Behandling skal tilpasses individuelt ut fra alvorlighetsgrad og lokalisering av blødningen. Egnet symptomatisk behandling kan brukes ved behov, f.eks. mekanisk kompresjon (f.eks. ved alvorlig epistaksis), kirurgiske prosedyrer for blødningskontroll, væskebehandling og hemodynamisk støtte, blodprodukter (pakkede røde blodceller eller ferskfrosset plasma, avhengig av anemi eller koagulopati) eller blodplater.
Hvis blødningen ikke kan kontrolleres med tiltakene nevnt ovenfor bør administrering av enten et spesifikt reverseringsmiddel for faktor Xa-hemmere (andeksanet alfa) som motvirker rivaroksabans farmakodynamiske effekter, eller en spesifikk prokoagulant som f.eks. protrombinkomplekskonsentrat (PCC), aktivert protrombinkomplekskonsentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa), vurderes. Det er imidlertid svært lite klinisk erfaring med bruk av disse legemidlene hos voksne og hos barn som får rivaroksaban. Anbefalingen er også basert på begrensede prekliniske data. Gjentatt dosering av rekombinant faktor VIIa skal vurderes og titreres avhengig av forbedringer i blødningsstatus.
Avhengig av tilgjengelighet lokalt, bør konsultasjon med koaguleringsekspert vurderes ved større blødninger (se pkt. 5.1).

Protaminsulfat og vitamin K forventes ikke å påvirke rivaroksabans antikoagulerende aktivitet. Det er begrenset erfaring med traneksamsyre og ingen erfaring med aminokapronsyre og aprotinin hos voksne som får rivaroksaban. Det er ingen erfaring med bruk av disse midlene hos barn som får rivaroksaban. Det er

verken vitenskapelig rasjonale for nytten av eller erfaring med bruk av det systemiske hemostatikumet desmopressin hos personer som får rivaroksaban. På grunn av den høye graden av plasmaproteinbinding er rivaroksaban antagelig ikke dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, direkte faktor Xa-hemmere, ATC-kode: B01AF01

Virkningsmekanisme
Rivaroksaban er en svært selektiv direkte faktor Xa-hemmer med oral biotilgjengelighet. Hemming av faktor Xa blokkerer den indre og ytre reaksjonsvei i blodkoagulasjonskaskaden, og hemmer både dannelsen av trombin og utviklingen av tromber. Rivaroksaban hemmer ikke trombin (aktivert faktor II), og ingen effekt på blodplater er påvist.

Farmakodynamiske effekter
Hos mennesker er det observert en doseavhengig hemming av faktor Xa-aktiviteten. Protrombintid (PT) påvirkes doseavhengig av rivaroksaban nøye korrelert til plasmakonsentrasjoner (r-verdi = 0,98) når Neoplastin brukes til analysen. Andre reagenser vil gi annet resultat. PT skal avleses i løpet av sekunder, fordi INR kun er kalibrert og validert for kumariner, og ikke kan brukes til andre antikoagulantia.
Hos pasienter som får rivaroksaban til behandling av DVT og LE samt forebygging av tilbakefall er 5/95-persentilene for PT (Neoplastin) 2-4 timer etter tablettinntak (dvs. på tidspunktet for maksimal effekt) for 15 mg rivaroksaban to ganger daglig i området 17-32 sekunder og for 20 mg rivaroksaban én gang daglig 15-30 sekunder. Ved bunnkonsentrasjon (C_{trough}) (8-16 timer etter tablettinntak) er 5/95-persentilene for 15 mg to ganger daglig i området 14-24 sekunder og for 20 mg én gang daglig (18-30 timer etter tablettinntak) 13-20 sekunder.
Hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer som får rivaroksaban til forebygging av slag og systemisk emboli er 5/95-persentilene for PT (Neoplastin) 1-4 timer etter tablettinntak (dvs. på tidspunktet for maksimal effekt) hos pasienter behandlet med 20 mg én gang daglig i området 14-40 sekunder og hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon behandlet med 15 mg én gang daglig 10-50 sekunder. Ved "trough" (16-36 timer etter tablettinntak) er 5/95-persentilene hos pasienter behandlet med 20 mg én gang daglig i området 12-26 sekunder og hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon behandlet med 15 mg én gang daglig 12-26 sekunder.
I en klinisk farmakologisk studie ble farmakodynamikken ved reversering av rivaroksaban undersøkt hos friske frivillige voksne (n = 22) ved å vurdere effektene av enkeltdoser (50 IE/kg) av to ulike typer PCC, en PCC med 3 faktorer (faktorene II, IX og X) og en PCC med 4 faktorer (faktorene II, VII, IX og X). PCC med 3 faktorer reduserte gjennomsnittlig PT-verdier for neoplastin med ca. 1,0 sekund i løpet av 30 minutter, sammenlignet med en reduksjon på ca. 3,5 sekunder for PCC med 4 faktorer. I motsetning til dette hadde PCC med 3 faktorer en større og raskere total effekt på reversering av endringene i dannelsen av endogent trombin, sammenlignet med PCC med 4 faktorer (se pkt. 4.9).
Aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) og HepTest er også doseavhengig forlenget, men anbefales imidlertid ikke til vurdering av den farmakodynamiske effekten av rivaroksaban. Koagulasjonsparametere trenger ikke overvåkes som klinisk rutine under behandling med rivaroksaban. Dersom klinisk indisert kan imidlertid rivaroksabannivåer måles ved hjelp av kalibrerte kvantitative anti-faktor Xa-tester (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon
PT (Neoplastin reagens), aPTT og anti-Xa-analyse (med en kalibrert kvantitativ test) viser en nær korrelasjon til plasmakonsentrasjoner hos barn. Korrelasjonen mellom anti-Xa til plasmakonsentrasjoner er lineær med et stigningstall på nær 1. Individuelle avvik med høyere eller lavere anti-Xa-verdier sammenlignet med de korresponderende plasmakonsentrasjonene kan forekomme. Det er ikke nødvendig å overvåke koagulasjonsparameterne rutinemessig under klinisk behandling med rivaroksaban. Hvis det er klinisk indisert, kan imidlertid rivaroksabankonsentrasjoner måles ved hjelp av kalibrerte, kvantitative anti-Faktor Xa-tester i mikrogram/l (se tabell 13 i pkt. 5.2 for variasjonsbredder av observerte rivaroksabanplasmakonsentrasjoner hos barn). Nedre grense for kvantifisering må tas med i betraktningen

når anti-Xa-testen brukes for å kvantifisere plasmakonsentrasjonene av rivaroksaban hos barn. En terskelverdi for effekt- eller sikkerhetshendelser har ikke blitt fastslått.

Klinisk effekt og sikkerhet

Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer

Det kliniske programmet for rivaroksaban ble utformet for å vise effekten av rivaroksaban ved forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer.

I den pivotale dobbeltblinde ROCKET AF-studien, fikk 14 264 pasienter enten rivaroksaban 20 mg én gang daglig (15 mg én gang daglig hos pasienter med kreatininclearance 30-49 ml/minutt), eller warfarin titrert til INR-verdi på 2,5 (terapeutisk område 2,0-3,0). Mediantiden for behandlingen var 19 måneder og samlet behandlingsvarighet var opptil 41 måneder.

34,9 % av pasientene ble behandlet med acetylsalisylsyre og 11,4 % ble behandlet med klasse III-antiarytmika, inkludert amiodaron.

Rivaroksaban var "non-inferior" i forhold til warfarin når det gjaldt det primære sammensatte endepunktet for slag og ikke-CNS systemisk emboli. Hos populasjonen som fikk behandling per-protokoll oppsto slag eller systemisk emboli hos 188 pasienter behandlet med rivaroksaban (1,71 % per år) og 241 med warfarin (2,16 % per år) (hazardratio (HR) 0,79, 95 % KI: 0,66–0,96, P<0,001 for "non-inferiority"). Blant alle randomiserte pasienter som ble analysert i henhold til "intention-to-treat" (ITT), oppsto primære hendelser hos 269 som fikk rivaroksaban (2,12 % per år) og hos 306 som fikk warfarin (2,42 % per år) (HR: 0,88, 95 % KI: 0,74-1,03, P<0,001 for "non-inferiority", P = 0,117 for "superiority"). Resultater for sekundære endepunkter som ble testet i hierarkisk rekkefølge i ITT-analysen, er angitt i tabell 4.

Blant pasientene i warfaringruppen lå INR-verdiene innen det terapeutiske området (2,0-3,0) i gjennomsnitt 55 % av tiden (median 58 %, interkvartilbredde 43-71). Effekten av rivaroksaban var ikke forskjellig på tvers av studiesenternivå med hensyn til TTR ("Time in Target INR Range" tid i terapeutisk område 2,0-3,0) delt i kvartiler med samme størrelse (P = 0,74 for interaksjon). I den høyeste kvartilen basert på studiesenter var HR for rivaroksaban versus warfarin 0,74 (95 % KI: 0,49-1,12).

Insidensene for det primære endepunktet for sikkerhet (hendelser med alvorlige og ikke alvorlige klinisk relevante blødningsepisoder) var tilsvarende for begge gruppene (se tabell 5).

Tabell 4: Sikkerhetsresultater fra fase III ROCKET AF

Studiepopulasjon	**ITT-analyser av effekt hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer**		
Behandlingsdose	**Rivaroksaban 20 mg én gang daglig (15 mg én gang daglig hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon) Antall hendelser (100 pasientår)**	**Warfarin titrert til INR-verdi på 2,5 (terapeutisk intervall 2,0-3,0) Antall hendelser (100 pasientår)**	**HR (95 % KI) p-verdi, test for superiority**
Slag og ikke-CNS systemisk emboli	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74-1,03) 0,117
Slag, ikke-CNS systemisk emboli og vaskulær død	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84-1,05) 0,265
Slag, ikke-CNS systemisk emboli, vaskulær død og myokardinfarkt	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83-1,03) 0,158
Slag	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76-107) 0,221
Ikke-CNS systemisk emboli	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42-1,32) 0,308
Myokardinfarkt	130 (1,02)	142 (1,11)	0,91 (0,72-1,16) 0,464

Tabell 5: Sikkerhetsresultater fra fase III ROCKET AF

Studiepopulasjon	**Pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer** [a)]		
Behandlingsdose	**Rivaroksaban 20 mg én gang daglig (15 mg én gang daglig hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon) Antall hendelser (100 pasientår)**	**Warfarin titrert til INR-verdi på 2,5 (terapeutisk intervall 2,0-3,0) Antall hendelser (100 pasientår)**	**HR (95 % KI) p-verdi**
Alvorlig og ikke alvorlig klinisk relevant blødning	1,475 (14,91)	1,449 (14,52)	1,03 (0,96-1,11) 0,442
Alvorlig blødning	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90-1,20) 0,576
Død pga. blødning*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31-0,79) 0,003
Blødning i kritiske organer*	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
Fall i hemoglobinverdier*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03-1,44) 0,019
Overføring av 2 eller flere enheter, pakkede røde blodceller eller fullblod*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01-1,55) 0,044
Ikke alvorlig klinisk relevant blødning	1,185 (11,80)	1,151 (11,37)	1,04 (0,96-1,13) 0,345
Dødelighet av alle årsaker	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70-1,02) 0,073

a) Sikkerhetspopulasjon, under behandling
* Nominelt signifikant

I tillegg til fase III-studien ROCKET AF er det utført en prospektiv, enarmet, ikke-intervensjons-, åpen kohortstudie (XANTUS) etter markedsføring, med sentral bedømmelse av utfall, som omfattet tromboemboliske hendelser og alvorlige blødninger. 6704 pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer ble inkludert for å forebygge slag og ikke-CNS systemisk emboli i klinisk praksis. Gjennomsnittlig $CHADS_2$-score var 1,9 og HAS-BLED-score i XANTUS var 2,0, sammenlignet med gjennomsnittlig $CHADS_2$- og HAS-BLED-score på henholdsvis 3,5 og 2,8 i ROCKET AF. Alvorlige blødninger oppsto med en hyppighet på 2,1 per 100 pasientår. Fatale blødninger ble rapportert med en hyppighet på 0,2 per 100 pasientår og intrakranielle blødninger med en hyppighet på 0,4 per 100 pasientår. Slag eller ikke-CNS systemisk emboli ble rapportert med en hyppighet på 0,8 per 100 pasientår.
Disse observasjonene i klinisk praksis er i overensstemmelse med den etablerte sikkerhetsprofilen for denne indikasjonen.

I en ikke-intervensjonsstudie etter markedsføring hos mer enn 162 000 pasienter fra fire land, ble rivaroksaban forskrevet til forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer. Hendelsesratene for iskemisk slag var 0,70 (95 % KI 0,44-1,13) per 100 pasientår. Blødning som resulterte i sykehusinnleggelse forekom ved hendelsesrater per 100 pasientår 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 annen blødning.

Pasienter som gjennomgår konvertering
En prospektiv, randomisert, åpen, multisenter, eksplorativ studie med blindet endepunktsvurdering (X-VERT) ble utført med 1504 pasienter (ikke tidligere behandlet med orale antikoagulanter, og forhåndsbehandlet) med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer henvist til konvertering, for å sammenligne av

rivaroksaban med dosejustert VKA (randomisert 2:1) for forebygging av kardiovaskulære hendelser. Transøsofageal ekkokardiografi-veiledet konvertering (1-5 dager med forhåndsbehandling) eller konvensjonell konvertering (minst 3 uker med forhåndsbehandling) ble anvendt. Det primære endepunktet for effekt (alle typer slag, forbigående iskemisk anfall, ikke-CNS systemisk emboli, myokardinfarkt og kardiovaskulær død) oppsto hos 5 pasienter (0,5 %) i rivaroksabangruppen (n = 978) og hos 5 pasienter (1,0 %) i VKA-gruppen (n = 492, relativ risiko 0,50; 95 % KI 0,15-1,73, modifisert ITT-populasjon). Det primære endepunktet for sikkerhet (kraftig blødning) oppsto hos 6 pasienter (0,6 %) og 4 pasienter (0,8 %) i henholdsvis rivaroksabangruppene (n = 988) og VKA-gruppene (n = 499), (relativ risiko 0,76; 95 % KI 0,21-2,67, sikkerhetspopulasjon). Denne eksplorative studien viste tilsvarende effekt og sikkerhet for behandlingsgruppene med rivaroksaban og VKA med hensyn til konvertering.

Pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som gjennomgår PCI med innsetting av stent
En randomisert, åpen, multisenterstudie (PIONEER AF-PCI) ble gjennomført med 2124 pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som gjennomgikk PCI med innsetting av stent for primær aterosklerotisk sykdom for å sammenligne sikkerheten ved to rivaroksaban-regimer og ett VKA-regime. Pasientene ble randomisert 1:1:1 til totalt 12 måneders behandling. Pasienter med slag eller TIA i anamnesen ble ekskludert.
Gruppe 1 fikk rivaroksaban 15 mg én gang daglig (10 mg én gang daglig for pasienter med kreatininclearance 30-49 ml/minutt) pluss en P2Y12-hemmer.
Gruppe 2 fikk rivaroksaban 2,5 mg to ganger daglig pluss dobbel platehemmende behandling (DAPT), dvs. klopidogrel 75 mg (eller alternativ P2Y12-hemmer) pluss lavdose acetylsalisylsyre (ASA)) i 1, 6 eller 12 måneder, etterfulgt av rivaroksaban 15 mg (eller 10 mg for personer med kreatininclearance 30-49 ml/minutt) én gang daglig pluss lavdose ASA. Gruppe 3 fikk dosejustert VKA pluss DAPT i 1, 6 eller 12 måneder, etterfulgt av dosejustert VKA pluss lavdose ASA.
Det primære sikkerhetsendepunktet, klinisk signifikante blødningshendelser, oppstod hos 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) og 167 (24,0 %) personer i henholdsvis 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 endepunktet (sammensatt av kardiovaskulære hendelser, kardiovaskulær død, myokardinfarkt eller hjerneslag) oppstod hos henholdsvis 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) og 36 (5,2 %) personer i henholdsvis gruppe 1, gruppe 2 og gruppe 3. Hvert av rivaroksaban-regimene viste signifikant reduksjon i klinisk signifikante blødningshendelser sammenlignet med VKA-regimet hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som gjennomgikk en PCI med innsetting av stent.
Hovedformålet med PIONEER AF-PCI var å vurdere sikkerheten. Data vedrørende effekt (inkludert tromboemboliske hendelser) hos denne populasjonen er begrenset.

Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE
Det kliniske studie-programmet for rivaroksaban ble utformet for å vise effekten av rivaroksaban ved start og fortsatt behandling ved akutt DVT og LE samt forebygging av tilbakefall.
Over 12 800 pasienter deltok i fire kontrollerte, randomiserte, kliniske fase III-studier (Einstein DVT, Einstein PE (LE), Einstein Extension og Einstein Choice), og i tillegg ble det utført en forhåndsdefinert samlet analyse av Einstein DVT og Einstein PE. Den samlede behandlingsvarigheten for alle studiene var opptil 21 måneder.

I Einstein DVT deltok 3449 pasienter med akutt DVT, der behandling av DVT og forebygging av tilbakevendende DVT og LE ble undersøkt (pasienter med symptomatisk LE var ikke med i denne studien). Behandlingsvarigheten var 3, 6 eller 12 måneder, avhengig av klinisk vurdering av utprøver.
I de tre første ukene av behandlingen av akutt DVT ble 15 mg rivaroksaban gitt to ganger daglig. Deretter ble 20 mg rivaroksaban gitt én gang daglig.

I Einstein PE ble behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE undersøkt hos 4832 pasienter med akutt LE. Behandlingsvarigheten var 3, 6 eller 12 måneder avhengig av utprøvers kliniske vurdering.
Ved behandlingsstart for akutt LE ble 15 mg rivaroksaban administrert to ganger daglig i tre uker. Deretter ble 20 mg rivaroksaban gitt én gang daglig.

I både Einstein DVT- og Einstein PE-studien, bestod sammenligningsbehandlingen av enoksaparin administrert i minst 5 dager samtidig med behandling med vitamin K-antagonist inntil PT/INR var innen

terapeutisk område (≥2,0). Behandlingen fortsatte med dosejustering av vitamin K-antagonist for å opprettholde PT/INR-verdier innen terapeutisk område på 2,0-3,0.

I Einstein Extension deltok 1197 pasienter med DVT eller LE der forebygging av tilbakevendende DVT og LE ble undersøkt. Behandlingsvarigheten var ytterligere 6 eller 12 måneder hos pasienter som hadde fullført 6-12 måneders behandling for venetromboemboli, avhengig av klinisk vurdering av utprøver. Rivaroksaban 20 mg én gang daglig ble sammenlignet med placebo.
Einstein DVT, PE og Extension benyttet de samme forhåndsdefinerte primære og sekundære endepunktene for effekt. Det primære endepunktet for effekt var symptomatisk tilbakevendende VTE, definert som en sammensetning av tilbakevendende DVT eller fatal eller ikke-fatal LE. Det sekundære endepunktet for effekt var definert som en sammensetning av tilbakevendende DVT, ikke-fatal LE og død av alle årsaker.
I Einstein Choice deltok 3396 pasienter med påvist symptomatisk DVT og/eller LE som fullførte 6-12 måneders antikoagulasjonsbehandling, der forebygging av fatal LE eller ikke-fatal symptomatisk tilbakevendende DVT og LE ble undersøkt. Pasienter med en indikasjon for fortsatt antikoagulasjonsbehandling ble ekskludert fra studien. Behandlingsvarighet var opptil 12 måneder, avhengig av individuell randomiseringsdato (median: 351 dager). Rivaroksaban 20 mg én gang daglig og rivaroksaban 10 mg én gang daglig ble sammenlignet med 100 mg acetylsalisylsyre én gang daglig.
Det primære endepunktet for effekt var symptomatisk tilbakevendende VTE, definert som en sammensetning av tilbakevendende DVT eller fatal eller ikke-fatal LE.

I Einstein DVT-studien (se tabell 6) ble det vist at rivaroksaban var "non-inferior" til enoksaparin/VKA når det gjaldt det primære endepunktet for effekt (p <0,0001 (test for "non-inferiority"), HR: 0,680 (0,443-1,042), p = 0,076 (test for "superiority")). Den forhåndsspesifiserte samlede kliniske fordelen (primære endepunkter for effekt pluss alvorlige blødningsepisoder) ble rapportert med en HR på 0,67 ((95 % KI: 0,47-0,95), nominell p-verdi p = 0,027) i favør av rivaroksaban. INR-verdiene lå innenfor det terapeutiske området i gjennomsnitt 60,3 % av tiden for studiens gjennomsnittlige behandlingstid på 189 dager, og 55,4 %, 60,1 %, og 62,8 % av tiden i gruppene med behandlingstid bestemt til henholdsvis 3, 6 og 12 måneder. I gruppen som fikk enoksaparin/VKA var det ingen tydelig sammenheng mellom gjennomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid i terapeutisk område på 2,0-3,0) på studiesenternivå i like store tertiler og forekomsten av tilbakevendende VTE (P = 0,932 for interaksjon). I den høyeste tertilen basert på studiesenter var HR for rivaroksaban versus warfarin 0,69 (95 % KI: 0,35-1,35).

Forekomsten av det primære endepunktet for sikkerhet (alvorlige eller klinisk relevante ikke alvorlige blødningsepisoder) så vel som det sekundære endepunktet for sikkerhet (alvorlige blødninger) var tilsvarende for begge behandlingsgruppene.

Tabell 6: Effekt- og sikkerhetsresultater fra fase III Einstein DVT

Studiepopulasjon	**3449 pasienter med symptomatisk akutt, dyp venetrombose**	
Behandlingsdose og varighet	**Rivaroksaban[a)] 3, 6 eller 12 måneder N = 1731**	**Enoksaparin/VKA[b)] 3, 6 eller 12 måneder N = 1718**
Symptomatisk tilbakevendende VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symptomatisk LE og DVT	1 (0,1 %)	0
Fatal LE/død der LE ikke kan utelukkes	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Alvorlig eller klinisk relevant ikke alvorlig blødning	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Alvorlig blødning	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) Rivaroksaban 15 mg to ganger daglig i tre uker etterfulgt av 20 mg én gang daglig
b) Enoksaparin i minst 5 dager, samtidig med VKA og etterfulgt av VKA
***** p <0,0001 ("non-inferiority" til en forhåndsspesifisert HR på 2,0), HR: 0,680 (0,443-1,042), p = 0,076 ("superiority")

I Einstein PE-studien (se tabell 7) ble det vist at rivaroksaban var "non-inferior" til enoksaparin/VKA når det gjaldt det primære endepunktet for effekt (p <0,0026 (test for "non-inferiority"), HR: 1,123 (0,749-1,684)). Den forhåndsspesifiserte samlede kliniske fordelen (primære endepunkter for effekt pluss alvorlige blødningsepisoder) ble rapportert med en HR på 0,849 ((95 % KI: 0,633-1,139), nominell p-verdi p = 0,275). INR-verdiene lå innenfor det terapeutiske området i gjennomsnitt 63 % av tiden for studiens gjennomsnittlige behandlingstid på 215 dager, og 57 %, 62 % og 65 % av tiden i gruppene med behandlingstid bestemt til henholdsvis 3, 6 og 12 måneder. I gruppen som fikk enoksaparin/VKA var det ingen tydelig sammenheng mellom gjennomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid i terapeutisk område på 2,0-3,0) på studiesenternivå i like store tertiler og insidensen av tilbakevendende VTE (P = 0,082 for interaksjon). I den høyeste tertilen basert på studiesenter var HR for rivaroksaban versus warfarin 0,642 (95 % KI: 0,277-1,484).

Forekomsten av det primære endepunktet for sikkerhet (alvorlige eller klinisk relevante ikke alvorlige blødningsepisoder) var noe lavere i behandlingsgruppen som fikk rivaroksaban (10,3 % (249/2412)) enn i behandlingsgruppen som fikk enoksaparin/VKA (11,4 % (274/2405)). Forekomsten av det sekundære endepunktet for sikkerhet (alvorlige blødningsepisoder) var lavere i gruppen som fikk rivaroksaban (1,1 % (26/2412)) enn i gruppen som fikk enoksaparin/VKA (2,2 % (52/2405)) med en HR på 0,493 (95 % KI: 0,308-0,789).

Tabell 7: Effekt- og sikkerhetsresultater fra fase III Einstein PE

Studiepopulasjon	**4832 pasienter med symptomatisk akutt LE**	
Behandlingsdose og varighet	**Rivaroksaban[a)] 3, 6 eller 12 måneder N = 2419**	**Enoksaparin/VKA[b)] 3, 6 eller 12 måneder N = 2413**
Symptomatisk tilbakevendende VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symptomatisk LE og DVT	0	2 (<0,1 %)
Fatal LE/død der LE ikke kan utelukkes	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Alvorlig eller klinisk relevant ikke alvorlig blødning	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Alvorlig blødning	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Rivaroksaban 15 mg to ganger daglig i tre uker etterfulgt av 20 mg én gang daglig
b) Enoksaparin i minst 5 dager, samtidig med VKA og etterfulgt av VKA
***** p <0,0026 ("non-inferiority" til en forhåndsspesifisert HR på 2,0), HR: 1,123 (0,749-1,684)

Det ble utført en forhåndsspesifisert samlet analyse av resultatene av Einstein DVT- og Einstein PE-studiene (se tabell 8).

Tabell 8: Effekt- og sikkerhetsresultater fra samlede analyser for fase III Einstein DVT og Einstein PE

Studiepopulasjon	**8281 pasienter med symptomatisk akutt DVT eller LE**	
Behandlingsdose og varighet	**Rivaroksaban[a)] 3, 6 eller 12 måneder N = 4150**	**Enoksaparin/VKA[b)] 3, 6 eller 12 måneder N = 4131**
Symptomatisk tilbakevendende VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symptomatisk LE og DVT	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
Fatal LE/Død der LE ikke kan utelukkes	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Alvorlig eller klinisk relevant ikke alvorlig blødning	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Alvorlig blødning	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

a) Rivaroksaban 15 mg to ganger daglig i tre uker etterfulgt av 20 mg én gang daglig
b) Enoksaparin i minst 5 dager, samtidig med VKA og etterfulgt av VKA
***** p <0,0001 ("non-inferiority" til en forhåndsspesifisert HR på 1,75), HR: 0,886 (0,661-1,186)

Den forhåndsspesifiserte samlede kliniske fordelen (primære endepunkter for effekt pluss alvorlige blødningsepisoder) ble rapportert med en HR på 0,771 ((95 % KI: 0,614-0,967), nominell p-verdi p = 0,0244).

I Einstein Extension-studien (se tabell 9) var rivaroksaban bedre enn placebo for de primære og sekundære endepunktene for effekt. For det primære endepunktet for sikkerhet (alvorlige blødningsepisoder) var det en ikke-signifikant numerisk høyere forekomst for pasienter behandlet med 20 mg rivaroksaban én gang daglig sammenlignet med placebo. Det sekundære endepunktet for sikkerhet (alvorlige eller klinisk relevante ikke alvorlige blødningsepisoder) viste en høyere forekomst hos pasienter behandlet med 20 mg rivaroksaban én gang daglig sammenlignet med placebo.

Tabell 9: Effekt- og sikkerhetsresultater fra fase III Einstein Extension

Studiepopulasjon	**1197 pasienter, fortsatt behandling og forebygging av tilbakevendende venøs tromboembolisme**	
Behandlingsdose og varighet	**Rivaroksaban[a)] 6 eller 12 måneder N = 602**	**Placebo 6 eller 12 måneder N = 594**
Symptomatisk tilbakevendende VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Fatal LE/død der LE ikke kan utelukkes	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Alvorlig blødning	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinisk relevant ikke alvorlig blødning	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroksaban 20 mg én gang daglig

***** p <0,0001 ("superiority"), HR: 0,185 (0,087-0,393)

I Einstein Choice-studien (se tabell 10) var både rivaroksaban 20 mg og 10 mg bedre enn 100 mg acetylsalisylsyre for det primære endepunktet for effekt. Resultatet av primærendepunktet for sikkerhet (alvorlige blødningsepisoder) var tilsvarende for pasienter som ble behandlet med rivaroksaban 20 mg og 10 mg én gang daglig sammenlignet med 100 mg acetylsalisylsyre.

Tabell 10: Effekt- og sikkerhetsresultater fra fase III Einstein Choice

Studiepopulasjon	**3396 pasienter, fortsatt forebygging av tilbakevendende venøs tromboembolisme**		
Behandlingsdose	**Rivaroksaban 20 mg én gang daglig** **N = 1107**	**Rivaroksaban 10 mg én gang daglig** **N = 1127**	**ASA 100 mg én gang daglig** **N = 1131**
Median behandlingsvarighet [interkvartilbredde]	349 [189-362] dager	353 [190-362] dager	350 [186-362] dager
Symptomatisk tilbakevendende VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Fatal LE/død hvor LE ikke kan utelukkes	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symptomatisk tilbakevendende VTE, MI, slag, eller ikke-CNS systemisk embolisme	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Alvorlig blødning	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symptomatisk tilbakevendende VTE eller alvorlig blødning (samlet klinisk fordel)	23 (2,1 %)[+]	17 (1,5 %)[++]	53 (4,7 %)

* p<0,001("superiority") rivaroksaban 20 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig; HR = 0,34 (0,20-0,59)
** p<0,001 ("superiority") rivaroksaban 10 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig; HR = 0,26 (0,14-0,47)
[+] Rivaroksaban 20 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig; HR = 0,44 (0,27-0,71), p = 0,0009 (nominell)
[++] Rivaroksaban 10 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig; HR = 0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominell)

I tillegg til fase III-programmet EINSTEIN er det utført en prospektiv, ikke-intervensjons-, åpen kohortstudie (XALIA) med sentral bedømmelse av utfall, som omfattet tilbakevendende VTE, alvorlige blødninger og død. 5142 pasienter med akutt DVT ble inkludert for å undersøke sikkerhet ved langvarig bruk av rivaroksaban sammenlignet med standard antikoagulasjonsbehandling i klinisk praksis. Frekvensen av alvorlige blødninger, tilbakevendende VTE og alle dødsårsaker for rivaroksaban var henholdsvis 0,7 %, 1,4 % og 0,5 %. Det var forskjeller i pasientenes baselinekarakteristika som alder, kreft og nedsatt nyrefunksjon. En forhåndsdefinert stratifisert propensity score analyse ble brukt for å korrigere forskjeller i baselinekarakteristika, men til tross for dette kan gjenværende konfundering påvirke resultatene. Justerte HR ved sammenligning av rivaroksaban og standardbehandling for alvorlig blødning, tilbakevendende VTE og alle dødsårsaker 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 resultatene som ble observert i klinisk praksis er i overensstemmelse med den etablerte sikkerhetsprofilen for denne indikasjonen.

I en ikke-intervensjonsstudie etter markedsføring hos mer enn 40 000 pasienter uten tidligere kreft fra fire land, ble rivaroksaban forskrevet til behandling eller forebygging av DVT og LE. Hendelsesratene per 100 pasientår for symptomatisk / klinisk manifisert VTE / tromboemboliske hendelser som resulterte i sykehusinnleggelse var fra 0,64 (95 % KI 0,40-0,97) i Storbritannia til 2,30 (95 % KI 2,11-2,51) i Tyskland. Blødning som resulterte i sykehusinnleggelse forekom ved hendelsesrater per 100 pasientår 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 annen blødning.

Pediatrisk populasjon
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos pediatriske pasienter
Totalt 727 barn med bekreftet akutt VTE, der 528 fikk rivaroksaban, ble studert i 6 åpne, pediatriske multisenterstudier. Kroppsvektjustert dosering hos pasienter fra nyfødt til under 18 år resulterte i rivaroksabaneksponering tilsvarende det som ble observert hos voksne DVT-pasienter behandlet med rivaroksaban 20 mg én gang daglig, som bekreftet i fase III-studien (se pkt. 5.2).

EINSTEIN Junior fase III-studien var en randomisert, aktiv-kontrollert, åpen, klinisk multisenterstudie med 500 pediatriske pasienter (i alderen nyfødt til < 18 år) med bekreftet akutt VTE. Det var 276 barn i alderen 12 til < 18 år, 101 barn i alderen 6 til < 12 år, 69 barn i alderen 2 til < 6 år og 54 barn i alderen < 2 år.

Indeks VTE ble klassifisert som enten sentralt venekateter-relatert VTE (CVC-VTE: 90/335 pasienter i rivaroksabangruppen, 37/165 pasienter i sammenligningsgruppen), cerebral vene- og sinusvenetrombose (CVST: 74/335 pasienter i rivaroksabangruppen, 43/165 pasienter i sammenligningsgruppen) og alle andre, inkludert DVT og LE (ikke-CVC-VTE: 171/335 pasienter i rivaroksabangruppen, 85/165 pasienter i sammenligningsgruppen). Den vanligste presentasjonen av indekstrombose hos barn i alderen 12 til < 18 år var ikke-CVC-VTE hos 211 (76,4 %); hos barn i alderen 6 til < 12 år og alderen 2 til < 6 år var CVST hos henholdsvis 48 (47,5 %) og 35 (50,7 %); og hos barn i alderen < 2 år var CVC-VTE hos 37 (68,5 %). Det var ingen barn < 6 måneder med CVST i rivaroksabangruppen. 22 av pasientene med CVST hadde infeksjon i sentralnervesystemet (13 pasienter i rivaroksabangruppen og 9 pasienter i sammenligningsgruppen).

VTE ble utløst av vedvarende, forbigående eller både vedvarende og forbigående risikofaktorer hos 438 (87,6 %) barn.

Pasienter som fikk initiell behandling med terapeutiske doser av UFH, LMWH eller fondaparinuks i minst 5 dager og ble randomisert 2:1 til å motta enten kroppsvektjusterte doser av rivaroksaban eller komparatorgruppe (hepariner, VKA) for en hovedstudiebehandlingsperiode på 3 måneder (1 måned for barn < 2 år med CVC-VTE). Ved slutten av hovedstudiebehandlingsperioden ble bildediagnostikken som ble tatt ved baseline, gjentatt, hvis det var klinisk mulig. Studiebehandlingen kunne stoppes på dette tidspunktet eller fortsettes i opptil totalt 12 måneder (opptil 3 måneder for barn < 2 år med CVC-VTE) i henhold til legens skjønn.

Det primære endepunktet for effekt var symptomatisk tilbakevendende VTE. Det primære endepunktet for sikkerhet var sammensetningen av alvorlig blødning og klinisk relevant ikke-alvorlig blødning (CRNMB – Clinically Relevant Non-Major Bleeding). Alle effekt- og sikkerhetsutfall ble vurdert av en uavhengig komité blindet for behandlingstildeling. Effekt- og sikkerhetsresultater vises i tabell 11 og 12 nedenfor.

Tilbakevendende VTE-er forekom i rivaroksabangruppen hos 4 av 335 pasienter og i sammenligningsgruppen hos 5 av 165 pasienter. Sammensetningen av alvorlige blødninger og CRNMB ble rapportert hos 10 av 329 pasienter (3 %) behandlet med rivaroksaban og hos 3 av 162 pasienter (1,9 %) behandlet med komparator. Samlet klinisk fordel (symptomatisk tilbakevendende VTE pluss alvorlige blødningsepisoder) ble rapportert i rivaroksabangruppen hos 4 av 335 pasienter og i sammenligningsgruppen hos 7 av 165 pasienter. Normalisering av trombebyrden ved gjentatt avbildning forekom hos 128 av 335 pasienter med rivaroksabanbehandling og hos 43 av 165 pasienter i sammenligningsgruppen. Disse

funnene var generelt sett tilsvarende mellom aldersgruppene. Det var 119 (36,2 %) barn som fikk behandlingsrelaterte blødninger i rivaroksabangruppen og 45 (27,8 %) barn i sammenligningsgruppen.

Tabell 11: Effektresultater ved slutten av hovedbehandlingsperioden

Hendelse	Rivaroksaban N=335*	Komparator N=165*
Tilbakevendende VTE (primært endepunkt for effekt)	4 (1,2 %; 95 % KI 0,4-3,0 %)	5 (3,0 %; 95 % KI 1,2-6,6 %)
Sammensetning: Symptomatisk tilbakevendende VTE + asymptomatisk forverring på gjentatt avbildning	5 (1,5 %; 95 % KI 0,6-3,4 %)	6 (3,6 %; 95 % KI 1,6-7,6 %)
Sammensetning: Symptomatisk tilbakevendende VTE + asymptomatisk forverring + ingen forandring på gjentatt avbildning	21 (6,3 %; 95 % KI 4,0-9,2 %)	19 (11,5 %; 95 % KI 7,3-17,4 %)
Normalisering på gjentatt avbildning	128 (38,2 %; 95 % KI 33,0-43,5 %)	43 (26,1 %; 95 % KI 19,8-33,0 %)
Sammensetning: Symptomatisk tilbakevendende VTE + alvorlig blødning (samlet klinisk fordel)	4 (1,2 %; 95 % KI 0,4-3,0 %)	7 (4,2 %; 95 % KI 2,0-8,4 %)
Dødelig eller ikke-dødelig lungeemboli	1 (0,3 %; 95 % KI 0,0-1,6 %)	1 (0,6 %; 95 % KI 0,0-3,1 %)

*FAS= fullstendig analysesett, alle barn som ble randomisert

Tabell 12: Sikkerhetsresultater ved slutten av hovedbehandlingsperioden

	Rivaroksaban N=329*	Komparator N=162*
Sammensetning: Alvorlig blødning + CRNMB (primært sikkerhetsutfall)	10 (3,0 %; 95 % KI 1,6-5,5 %)	3 (1,9 %; 95 % KI 0,5-5,3 %)
Alvorlig blødning	0 (0,0 %; 95 % KI 0,0-1,1 %)	2 (1,2 %; 95 % KI 0,2-4,3 %)
Alle behandlingsrelaterte blødninger	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

*SAF= sikkerhetsanalysesett, alle barn som ble randomisert og fikk minst 1 dose av studielegemidlet

Effekt- og sikkerhetsprofilen til rivaroksaban var hovedsakelig tilsvarende for den pediatriske populasjonen med VTE og den voksne populasjonen med DVT/LE. Andelen forsøkspersoner med alle typer blødninger var imidlertidig høyere i den pediatriske populasjonen med VTE sammenlignet med den voksne populasjonen med DVT/LE.

Pasienter med høy risiko for trippel-positiv antifosfolipidsyndrom

I en forskerfinansiert, randomisert, åpen, multisenterstudie med blindet endepunktsvurdering, ble rivaroksaban sammenlignet med warfarin hos pasienter med tidligere trombose, diagnostisert med antiforsfolipidsyndrom og med høy risiko for tromboemboliske hendelser (positive for alle 3 antifosfolipidtester: lupus antikoagulant, antikardiolipin antistoffer, og anti-beta 2-glykoprotein I antistoffer). Studien ble avsluttet tidlig etter registrering av 120 pasienter, som følge av overflødige hendelser hos pasientene i rivaroksaban-armen. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 569 dager. 59 pasienter var randomisert til 20 mg rivaroksaban (15 mg hos pasienter med kreatinin clearance (CrCl) <50 ml/min) og 61 pasienter til warfarin (INR 2,0-3,0). Tromboemboliske hendelser forekom hos 12% av pasientene randomisert til rivaroksaban (4 iskemiske slag og 3 hjerteinfarkt). Ingen hendelser var rapportert hos pasienter randomisert

til warfarin. Alvorlige blødninger oppstod hos 4 pasienter (7 %) i rivaroksabangruppen og hos 2 pasienter (3 %) i warfaringruppen.

Pediatrisk populasjon
Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Xarelto i alle undergrupper av den pediatriske populasjonen ved forebygging av tromboemboliske hendelser (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Følgende informasjon er basert på data innhentet hos voksne.
Rivaroksaban absorberes raskt med maksimumskonsentrasjoner (C_{max}) 2-4 timer etter tablettinntak.
Oral absorpsjon av rivaroksaban er nesten fullstendig og oral biotilgjengelighet er høy (80-100 %) for tablettdosen på 2,5 mg og 10 mg, uavhengig av om dosen tas på fastende eller ikke-fastende mage. Matinntak påvirker ikke AUC eller C_{max} ved dosen 2,5 mg og 10 mg rivaroksaban.
Pga. redusert absorpsjonsgrad er oral biotilgjengelighet 66 % for 20 mg tabletten i fastende tilstand. Når rivaroksaban 20 mg tabletter tas sammen med mat, er det sett en økning i gjennomsnittlig AUC på 39 %, sammenlignet med tablettinntak i fastende tilstand. Dette indikerer en nesten fullstendig absorpsjon og høy oral biotilgjengelighet. Rivaroksaban 15 mg og 20 mg skal tas sammen med mat (se pkt. 4.2).
Rivaroksabans farmakokinetikk er nærmest lineær opp til ca. 15 mg én gang daglig i fastende tilstand. I mett tilstand viste rivaroksaban 10 mg, 15 mg og 20 mg tabletter doseproposjonalitet. Ved høyere doser rivaroksaban vises en oppløsningsbegrenset absorpsjon med nedsatt biotilgjengelighet og redusert absorpsjonshastighet ved økt dose. Variasjonen i rivaroksabans farmakokinetikk er moderat med interindividuell variasjon (CV %) i området 30-40 %.
Absorpsjon av rivaroksaban er avhengig av hvor i gastrointestinaltrakten det frigjøres. Sammenlignet med tabletter sees en reduksjon i AUC og C_{max} på henholdsvis 29 % og 56 % når rivaroksaban granulat frigjøres i proksimal tynntarm. Eksponeringen er ytterligere redusert når rivaroksaban frigjøres i distal tynntarm eller i oppadstigende tykktarm. Administrering av rivaroksaban utenfor magesekken bør derfor unngås da dette kan føre til redusert absorpsjon og tilsvarende redusert eksponering for rivaroksaban.
Biotilgjengelighet (AUC og C_{max}) for 20 mg rivaroksaban administrert oralt som en hel tablett er tilsvarende som for en knust tablett blandet i eplepuré, eller løst opp i vann og administrert via magesonde etterfulgt av et flytende måltid. Ut fra den forutsigbare, doseproposjonale farmakokinetiske profilen for rivaroksaban gjelder sannsynligvis resultatene for biotilgjengelighet i denne studien også for lavere rivaroksabandoser.

Pediatrisk populasjon
Barn fikk rivaroksaban-tablett eller mikstur under eller rett etter amming eller matinntak og med en vanlig porsjon væske for å sikre pålitelig dosering hos barn. Som hos voksne absorberes rivaroksaban raskt etter oral administrering som tablett eller granulat til mikstur, suspensjon hos barn. Det ble ikke observert noen forskjell i absorpsjonsraten eller omfanget av absorpsjonen mellom tablett og granulat til mikstur, suspensjon. Det finnes ingen tilgjengelige PK-data etter intravenøs administrering til barn slik at den absolutte biotilgjengeligheten av rivaroksaban hos barn er ukjent. En reduksjon i den relative biotilgjengeligheten for økende doser (i mg/kg kroppsvekt) ble funnet, noe som antyder absorpsjonsbegrensninger for høyere doser, også ved inntak sammen med mat.
Rivaroksaban 20 mg tabletter bør tas ved amming eller sammen med mat (se pkt. 4.2).

Distribusjon
Bindingen til plasmaproteiner hos voksne er høy, ca. 92-95 %, der det meste er bundet til serumalbumin. Distribusjonsvolumet er moderat, V_{ss} er ca. 50 liter.

Pediatrisk populasjon
In vitro data indikerer ikke relevante forskjeller i proteinbindingen av rivaroksaban i plasma hos barn på tvers av forskjellige aldersgrupper sammenlignet med voksne. Det finnes ingen tilgjengelige PK-data etter intravenøs administrering av rivaroksaban hos barn. V_{ss} estimert via populasjonsbasert PK-modellering hos barn (i alderen 0 til < 18 år) etter oral administrering av rivaroksaban, er avhengig av kroppsvekt og kan

beskrives med en allometrisk funksjon, med et gjennomsnitt på 113 l for en forsøksperson med en kroppsvekt på 82,8 kg.

Biotransformasjon og eliminasjon
Hos voksne gjennomgår ca. 2/3 av rivaroksabandosen metabolsk nedbrytning, der halvparten utskilles renalt og den andre halvparten utskilles via fæces. Den siste 1/3 av administrert dose gjennomgår direkte renal utskillelse i form av uforandret virkestoff i urinen, hovedsakelig via aktiv renal sekresjon.
Rivaroksaban metaboliseres via CYP3A4, CYP2J2 og CYP-uavhengige mekanismer. Oksidativ nedbryting av morfolinondelen og hydrolyse av amidbindingene er de viktigste biotransformasjonsstedene. Basert på *in vitro*-undersøkelser er rivaroksaban et substrat for transportproteinene P-gp (P-glykoprotein) og Bcrp (brystkreftresistensprotein).
Uforandret rivaroksaban er den viktigste komponenten i humant plasma, uten hovedmetabolitter eller aktive sirkulerende metabolitter til stede. Med en systemisk clearance på ca. 10 liter/time kan rivaroksaban klassifiseres som en forbindelse med lav clearance. Etter intravenøs tilførsel av en 1 mg dose er eliminasjonshalveringstiden ca. 4,5 timer. Etter oral tilførsel blir eliminasjonen begrenset av absorpsjonshastigheten. Eliminasjon av rivaroksaban fra plasma skjer med en terminal halveringstid på 5-9 timer hos unge personer og med en terminal halveringstid på 11-13 timer hos eldre.

Pediatrisk populasjon
Det finnes ingen tilgjengelige metabolismedata som gjelder spesifikt for barn. Det finnes ingen tilgjengelige PK-data etter intravenøs administrering av rivaroksaban til barn. Clearance estimert via populasjonsbasert PK-modellering hos barn (i alderen 0 til < 18 år) etter oral administrering av rivaroksaban, er avhengig av kroppsvekt og kan beskrives med en allometrisk funksjon, med et gjennomsnitt på 8 liter/time for en forsøksperson med en kroppsvekt på 82,8 kg. De geometriske gjennomsnittsverdiene for halveringstid for distribusjon ($t_{1/2}$) estimert via populasjonsbasert PK-modellering reduseres ved synkende alder og gikk fra 4,2 timer hos ungdom til ca. 3 timer hos barn i alderen 2-12 år ned til henholdsvis 1,9 og 1,6 timer hos barn i alderen 0,5-< 2 år og under 0,5 år.

Spesielle populasjoner
Kjønn
Hos voksne var det ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikk og farmakodynamikk mellom mannlige og kvinnelige pasienter. En eksplorativ analyse avdekket ikke relevante forskjeller i rivaroksabaneksponering mellom gutte- og jentebarn.

Eldre
Eldre pasienter hadde høyere plasmakonsentrasjon enn yngre, med gjennomsnittlige AUC-verdier som var ca. 1,5 ganger høyere, hovedsakelig på grunn av redusert (tilsynelatende) total og renal clearance. Ingen dosejustering er nødvendig.

Forskjellige vektkategorier
Hos voksne påvirket svært høy eller svært lav kroppsvekt (<50 kg eller >120 kg) bare i liten grad plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban (under 25 %). Ingen dosejustering er nødvendig.
Hos barn er dosering av rivaroksaban basert på kroppsvekt. En eksplorativ analyse avdekket ikke relevant påvirkning ved undervekt eller fedme på rivaroksabaneksponering hos barn.

Interetniske forskjeller
Hos voksne er det ikke sett klinisk relevante interetniske forskjeller mellom hvite, afroamerikanere, latinamerikanske, japanske eller kinesiske pasienter når det gjelder rivaroksabans farmakokinetikk og farmakodynamikk.
En eksplorativ analyse avdekket ikke relevante interetniske forskjeller i rivaroksabaneksponering mellom japanske, kinesiske eller asiatiske barn utenfor Japan og Kina sammenlignet med den respektive totale pediatriske populasjonen.

Nedsatt leverfunksjon
Hos cirrhotiske voksne med lett nedsatt leverfunksjon (klassifisert som Child Pugh A) var det kun mindre endringer i rivaroksabans farmakokinetikk (gjennomsnittlig økning i rivaroksabans AUC på 1,2 ganger).

Dette var nesten sammenlignbart med den friske kontrollgruppen. Hos cirrhotiske pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (klassifisert som Child Pugh B), var det en signifikant økning i rivaroksabans gjennomsnittlige AUC på 2,3 ganger sammenlignet med friske frivillige. AUC for ubundet rivaroksaban var økt 2,6 ganger. Disse pasientene hadde også redusert renal utskillelse av rivaroksaban, tilsvarende som hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Det foreligger ingen data fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.
Hemmingen av faktor Xa-aktivitet var økt med en faktor på 2,6 hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske frivillige. Forlengelse av PT var økt på lignende måte med en faktor på 2,1. Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon var mer følsomme for rivaroksaban, noe som resulterte i en brattere kurve i forholdet PK/PD mellom konsentrasjon og PT.
Rivaroksaban er kontraindisert hos pasienter med leversykdom med mulig koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkludert cirrhotiske pasienter med Child Pugh B og C) (se pkt. 4.3).
Ingen kliniske data er tilgjengelig hos barn med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon
Hos voksne var det en økning i rivaroksabannivået som korrelerte med den nedsatte nyrefunksjonen målt ved kreatininclearance. Hos personer med lett (kreatininclearance 50-80 ml/minutt), moderat (kreatininclearance 30-49 ml/minutt) og alvorlig (kreatininclearance 15-29 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon var plasmakonsentrasjonene av rivaroksaban (AUC) økt henholdsvis 1,4, 1,5 og 1,6 ganger. Tilsvarende økninger i farmakodynamiske effekter var mer uttalte. Ved lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon var den generelle hemmingen av faktor Xa-aktivitet økt med en faktor på henholdsvis 1,5, 1,9 og 2,0 sammenlignet med friske frivillige. Forlengelsen av PT var tilsvarende økt med en faktor på henholdsvis 1,3, 2,2 og 2,4. Det foreligger ingen data fra pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt.
På grunn av den høye plasmaproteinbindingen er rivaroksaban antagelig ikke dialyserbart.
Bruk hos pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt anbefales ikke. Rivaroksaban skal brukes med forsiktighet hos pasienter med kreatininclearance 15-29 ml/minutt (se pkt. 4.4).
Ingen kliniske data er tilgjengelige hos barn som er 1 år eller eldre med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (glomerulær filtrasjonsrate < 50 ml/minutt/1,73 m^2).

<u>Farmakokinetiske data hos pasienter</u>
Hos pasienter som fikk 20 mg rivaroksaban én gang daglig til behandling av akutt DVT var den geometriske gjennomsnittskonsentrasjonen (90 % prediksjonsintervall) 2-4 timer og ca. 24 timer etter dosering (som tilsvarer cirka maksimum- og minimumskonsentrasjoner i doseringsintervallet) henholdsvis 215 (22-535) og 32 (6-239) mikrogram/liter.

Hos pediatriske pasienter med akutt VTE som fikk kroppsvektjustert rivaroksaban som førte til en eksponering tilsvarende voksne DVT-pasienter som mottok en daglig dose på 20 mg, er de geometriske gjennomsnittskonsentrasjonene (90 % intervall) ved intervaller mellom prøvetakingstidspunktene som tilsvarer cirka maksimums- og minimumskonsentrasjoner i doseringsintervallet, oppsummert i tabell 13.

Tabell 13: Statistikk, oppsummering (geometrisk gjennomsnitt (90 % intervall)) for steady-state plasmakonsentrasjoner (mikrogram/liter) av rivaroksaban etter doseringsregime og alder

Tidsintervaller								
o.d	**N**	**12-< 18 år**	**N**	**6-< 12 år**				
2,5-4 timer etter dosering	171	241,5 (105-484)	24	229,7 (91,5-777)				
20-24 timer etter dosering	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**		
2,5-4 timer etter dosering	36	145,4 (46,0-343)	38	171,8 (70,7-438)	2	n.c.		
10-16 timer etter dosering	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**
0,5-3 timer etter dosering	5	164,7 (108-283)	25	111,2 (22,9-320)	13	114,3 (22,9-346)	12	108,0 (19,2-320)
7-8 timer etter dosering	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 daglig, b.i.d. = to ganger daglig, t.i.d. = tre ganger daglig, n.c. = ikke beregnet (not calculated)
Verdier under nedre grense for kvantifisering (LLOQ) ble erstattet med 1/2 LLOQ for statistiske beregninger (LLOQ = 0,5 mikrogram/liter).

Forholdet farmakokinetikk/farmakodynamikk
Det farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) forholdet mellom rivaroksabans plasmakonsentrasjon og ulike farmakodynamiske endepunkter (faktor Xa-hemming, PT, aPTT, HepTest) har vært undersøkt etter administrering av ulike doser (5-30 mg to ganger daglig). Forholdet mellom rivaroksabankonsentrasjonen og faktor Xa-aktiviteten ble best beskrevet ved en E_{max}-modell. For PT beskrev vanligvis den lineære modellen dataene bedre. Avhengig av hvilke PT-reagenser som ble benyttet, varierte hellingsgraden betydelig. Når Neoplastin PT ble brukt var baseline for PT ca. 13 sekunder og hellingsgraden var rundt 3-4 sekunder/(100 mikrogram/liter). Resultatet av PK/PD analysen i fase II og III var sammenfallende med data fra friske frivillige.

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt er ikke fastslått ved indikasjonen forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer for barn og ungdom opptil 18 år.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkeltdose, fototoksisitet, gentoksisitet, karsinogenitet og juvenil toksisitet.
Effekter sett ved toksisitetstester ved gjentatt dosering skyldes i hovedsak overdreven farmakodynamisk aktivitet av rivaroksaban. Hos rotte ble det sett økte IgG og IgA plasmanivåer ved klinisk relevante eksponeringsnivåer.
Det ble ikke sett effekter på fertilitet hos hann- eller hunnrotter. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter relatert til rivaroksabans farmakologiske virkningsmekanisme (det vil si blødningskomplikasjoner). Embryo-føtal toksisitet (post-implantasjonstap, retardert/progressiv bendannelse, multiple svakt fargede leverflekker) og en økt forekomst av vanlige misdannelser så vel som placentale forandringer er sett ved klinisk relevante plasmakonsentrasjoner. I de pre- og postnatale studiene hos rotte ble det sett redusert overlevelse for avkom ved doser som var toksiske for mordyret.

Rivaroksaban ble testet i ungrotter i inntil en behandlingsvarighet på 3 måneder som startet på dag 4 etter fødsel og viste en ikke-doserelatert økning i peri-insulare blødninger. Det ble ikke sett noe bevis på målorganspesifikk toksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:
Cellulose, mikrokrystallinsk
Krysskarmellosenatrium
Laktosemonohydrat
Hypromellose (2910)
Natriumlaurylsulfat
Magnesiumstearat

Filmdrasjering:
Makrogol (3350)
Hypromellose (2910)
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, rødt (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

Knuste tabletter
Knuste rivaroksabantabletter er stabile i vann og i eplepuré i opptil 4 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Esker inneholder 10, 14, 28 eller 98 filmdrasjerte tabletter i blistere av PP/aluminiumsfolie.
Esker inneholder 10 x 1 eller 100 x 1 filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblistere av PP/aluminiumsfolie.
Multipakninger inneholder 10 pakninger med 10 x 1 (100) filmdrasjerte tabletter i perforerte endoseblistere av PP/aluminiumsfolie.
Esker inneholder 14 filmdrasjerte tabletter i blistere av PVC/PVDC/aluminiumsfolie.
HDPE-boks med skrulokk av PP inneholder 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Knuste tabletter
Rivaroksabantabletter kan knuses og suspenderes i 50 ml vann og administreres via nasogastrisk sonde eller magesonde etter å ha bekreftet gastrisk plassering av sonden. Etterpå bør sonden skylles med vann. Siden rivaroksabanabsorbsjon er avhengig av hvor virkestoffet frigjøres, skal administrering av rivaroksaban distalt for magen unngås, da dette kan føre til redusert absorbsjon og dermed redusert eksponering for virkestoffet. Etter administrering av en knust rivaroksabantablett på 15 mg eller 20 mg, skal dosen deretter umiddelbart etterfølges av enteral ernæring.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (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 MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. september 2008
Dato for siste fornyelse: 22. mai 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu/.

Startpakning

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 15 mg tabletter, filmdrasjerte
Xarelto 20 mg tabletter, filmdrasjerte

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver 15 mg filmdrasjerte tablett inneholder 15 mg rivaroksaban.
Hver 20 mg filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg rivaroksaban.

Hjelpestoff med kjent effekt
Hver 15 mg filmdrasjerte tablett inneholder 24,13 mg laktose (som monohydrat), se pkt. 4.4.
Hver 20 mg filmdrasjerte tablett inneholder 21,76 mg laktose (som monohydrat), se pkt. 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett)

15 mg filmdrasjert tablett: røde, runde, bikonvekse tabletter (diameter 6 mm, krumningsradius 9 mm) merket med BAYER-korset på den ene siden og "15" og en trekant på den andre.
20 mg filmdrasjert tablett: brunrøde, runde, bikonvekse tabletter (diameter 6 mm, krumningsradius 9 mm) merket med BAYER-korset på den ene siden og "20" og en trekant på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne. (For LE-pasienter som er hemodynamisk ustabile, se pkt. 4.4.)

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering
Behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE
Anbefalt dose ved oppstart av behandling av akutt DVT eller LE er 15 mg to ganger daglig de første 3 ukene, deretter 20 mg én gang daglig ved fortsatt behandling og forebygging av tilbakevendende DVT og LE.

Kort behandlingsvarighet (minst 3 måneder) bør vurderes hos pasienter med DVT eller LE som fremkalles av alvorlige forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig stor operasjon eller traume). Lengre behandlingsvarighet bør vurderes hos pasienter hvor DVT eller LE ikke har sammenheng med alvorlige, forbigående risikofaktorer, DVT eller LE uten utløsende faktorer
eller en historie med tilbakevendende DVT eller LE.

Når forlenget forebygging av tilbakevendende DVT og LE er indisert (etter fullføring av minst 6 måneders behandling for DVT eller LE), er anbefalt dose 10 mg én gang daglig. Hos pasienter hvor risikoen for tilbakevendende DVT eller LE er ansett som høy, f.eks. hos de med kompliserte komorbiditeter eller som har utviklet tilbakevendende DVT eller LE ved forlenget forebygging med Xarelto 10 mg én gang daglig, bør en dose på Xarelto 20 mg én gang daglig vurderes.

Behandlingsvarighet og valg av dose bør bestemmes individuelt etter nøye vurdering av behandlingens nytte veid mot risiko for blødninger (se pkt. 4.4).

	Tidsperiode	Doseringsplan	Total daglig dose
Behandling og forebygging av tilbakevendende DVT og LE	Dag 1-21	15 mg to ganger daglig	30 mg
	Fra og med dag 22	20 mg én gang daglig	20 mg
Forebygging av tilbakevendende DVT og LE	Etter fullføring av minst 6 måneders behandling for DVT eller LE	10 mg én gang daglig eller 20 mg én gang daglig	10 mg eller 20 mg

Fire-ukers startpakning med Xarelto er til pasienter som skal gå over fra 15 mg to ganger daglig til 20 mg én gang daglig fra og med dag 22 (se pkt. 6.5).
Til pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon som skal ha 15 mg én gang daglig fra og med dag 22, er det andre pakninger tilgjengelig som kun inneholder 15 mg filmdrasjerte tabletter (se doseanbefalinger nedenfor i avsnittet "Spesielle populasjoner").

Dersom en dose glemmes i fasen med 15 mg to ganger daglig (dag 1-21) bør pasienten ta Xarelto umiddelbart for å sikre inntaket på 30 mg Xarelto per dag. I dette tilfellet kan to 15 mg tabletter tas samtidig. Neste dag bør pasienten fortsette som anbefalt med 15 mg to ganger daglig.

Dersom en dose glemmes i fasen med administrering én gang daglig bør pasienten ta Xarelto umiddelbart, og neste dag fortsette som anbefalt med én daglig dose. Dobbel dose skal ikke tas i løpet av én og samme dag som erstatning for en glemt dose.

Overgang fra vitamin K-antagonister (VKA) til Xarelto
Ved behandling av DVT, LE og forebyggende behandling av tilbakefall bør VKA-behandling avbrytes og behandling med Xarelto initieres når INR (International Normalised Ratio) er ≤2,5.
Det er falsk økning i INR-verdiene etter inntak av Xarelto, når pasienter går over fra VKA til Xarelto. INR er ikke egnet til å måle antikoagulerende aktivitet for Xarelto og bør derfor ikke brukes (se pkt. 4.5).

Overgang fra Xarelto til vitamin K-antagonister (VKA)
Ved overgang fra Xarelto til VKA kan utilstrekkelig antikoagulering oppstå. Vedvarende tilstrekkelig antikoagulering bør sikres ved enhver overføring til en alternativ antikoagulant. Merk at Xarelto kan bidra til økt INR.
Ved overgang fra Xarelto til VKA, bør VKA gis samtidig inntil INR er ≥2,0. I de første to dagene i overgangsperioden bør standard initiell VKA-dosering benyttes, etterfulgt av VKA-dosering i henhold til INR-testing. Mens pasientene bruker både Xarelto og VKA bør INR ikke testes før det har gått minst 24 timer siden forrige dose, men før neste dose med Xarelto. Så snart Xarelto er seponert kan pålitelig INR-testing tidligst utføres 24 timer etter den siste dosen (se pkt. 4.5 og 5.2)

Overgang fra parenterale antikoagulanter til Xarelto
Hos pasienter som samtidig får en parenteral antikoagulant, seponeres den parenterale antikoagulanten og Xarelto gis 0-2 timer før den neste planlagte dosen av det parenterale legemidlet (f.eks. lavmolekylært heparin) skulle vært gitt, eller når et kontinuerlig administrert parenteralt legemiddel seponeres (f.eks. intravenøst ufraksjonert heparin).

Overgang fra Xarelto til parenterale antikoagulanter
Gi den første dosen med parenteral antikoagulant når neste dose med Xarelto skulle vært gitt.

<u>Spesielle populasjoner</u>
Nedsatt nyrefunksjon
Begrensede kliniske data fra pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15-29 ml/minutt) indikerer at plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban er signifikant forhøyet. Xarelto skal derfor

brukes med forsiktighet hos disse pasientene. Bruk hos pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt anbefales ikke (se pkt. 4.4 og 5.2).

Til pasienter med moderat (kreatininclearance 30-49 ml/minutt) eller alvorlig (kreatininclearance 15-29 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon gjelder følgende doseanbefalinger:

- Til behandling av DVT, behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE: Pasienter bør behandles med 15 mg to ganger daglig i de 3 første ukene.
  Deretter, når anbefalt dose er 20 mg én gang daglig, skal en dosereduksjon fra 20 mg én gang daglig til 15 mg én gang daglig vurderes dersom pasientens antatte blødningsrisiko er høyere enn risikoen for tilbakevendende DVT og LE. Anbefalingen om bruk av 15 mg er basert på farmakokinetisk modellering og er ikke undersøkt ved disse kliniske forholdene (se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2).
  Når den anbefalte dosen er 10 mg én gang daglig, er ingen dosejustering av den anbefalte dosen nødvendig.

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 ml/minutt) (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon
Xarelto er kontraindisert hos pasienter med leversykdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkludert cirrhosepasienter med Child Pugh B og C (se pkt. 4.3 og 5.2).

Eldre
Ingen dosejustering (se pkt. 5.2)

Kroppsvekt
Ingen dosejustering (se pkt. 5.2)

Kjønn
Ingen dosejustering (se pkt. 5.2)

Pediatrisk populasjon
Xarelto startpakning skal ikke brukes hos barn i alderen 0 til 18 år fordi den er spesielt utviklet for behandling av voksne pasienter og er ikke egnet for bruk hos pediatriske pasienter.

Administrasjonsmåte
Xarelto er til oral bruk.
Tablettene skal tas sammen med mat (se pkt. 5.2).

Knuste tabletter
Til pasienter som ikke kan svelge hele tabletter, kan Xarelto-tabletten knuses og blandes med vann eller eplepuré umiddelbart før bruk og administreres oralt. Umiddelbart etter administrering av knuste Xarelto filmdrasjerte tabletter 15 mg eller 20 mg bør mat inntas.
Den knuste tabletten kan også gis via magesonde (se pkt. 5.2 og 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktiv klinisk signifikant blødning.

Lesjoner eller tilstander, dersom dette anses å være en betydelig risiko for alvorlig blødning. Dette kan omfatte nåværende eller nylig gastrointestinal ulcussykdom, eksisterende ondartede svulster med høy risiko for blødning, nylig skade i hjerne eller ryggrad, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, ryggrad eller øyeregion, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliter.

Samtidig behandling med alle andre antikoagulanter, f.eks. ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinuks etc.), orale antikoagulanter (warfarin, dabigatraneteksilat, apixaban etc.), unntatt i spesielle tilfeller ved bytte av antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 4.2) eller når ufraksjonert heparin administreres i doser som er nødvendig for å holde sentralt vene- eller arteriekateter åpent (se pkt. 4.5).

Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkludert cirrhosepasienter med Child Pugh B og C (se pkt. 5.2).

Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Klinisk overvåking i tråd med praksis for antikoagulasjon er anbefalt gjennom hele behandlingsperioden.

Blødningsrisiko
Som med andre antikoagulanter, skal pasienter som bruker Xarelto observeres nøye for tegn på blødning. Det er anbefalt å bruke det med forsiktighet ved tilstander med økt risiko for blødning. Administrering av Xarelto skal avbrytes dersom det oppstår alvorlig blødning (se pkt. 4.9).

I de kliniske studiene ble blødninger i slimhinner (dvs. epistaksis, gingival-, gastrointestinal-, og urogenitalblødninger, inkludert unormale vaginalblødninger eller økte menstruasjonsblødninger) og anemi sett hyppigere under langtidsbehandling med rivaroksaban sammenlignet med VKA-behandling. I tillegg til egnet klinisk overvåking kan derfor laboratorietester av hemoglobin/hematokrit være nyttig for å oppdage skjulte blødninger og fastslå klinisk relevans av synlige blødninger, der dette anses som hensiktsmessig.

Flere undergrupper av pasienter, som beskrevet nedenfor, har økt blødningsrisiko. Disse pasientene må overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på blødningskomplikasjoner og anemi etter at behandlingen er startet (se pkt. 4.8).
Uforklarlige fall i hemoglobinnivået eller blodtrykket må undersøkes med tanke på å lokalisere blødningen.

Selv om behandling med rivaroksaban ikke krever rutinemessig overvåking av eksponering, kan rivaroksabannivåer målt ved hjelp av kalibrerte kvantitative anti-faktor Xa-tester være nyttige i unntakstilfeller der kunnskap om rivaroksabaneksponering kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser, f.eks. ved overdosering og hastekirurgi (se pkt. 5.1 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon
Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <30 ml/minutt) kan plasmanivået av rivaroksaban være signifikant forhøyet (gjennomsnittlig 1,6 ganger), noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Xarelto må brukes med forsiktighet hos pasienter med kreatininclearance 15-29 ml/minutt. Bruk hos pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt anbefales ikke (se pkt. 4.2 og 5.2).
Xarelto bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon som samtidig får andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban (se pkt. 4.5).

Interaksjon med andre legemidler
Xarelto anbefales ikke brukt hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med azolantimykotika (som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) eller HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir). Disse virkestoffene er kraftige hemmere av både CYP3A4 og P-gp og kan derfor føre til en klinisk relevant økning (gjennomsnittlig 2,6 ganger) i plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban, og dermed økt blødningsrisiko (se pkt. 4.5).

Det må utvises forsiktighet ved samtidig behandling med legemidler som påvirker hemostasen, f.eks. ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), acetylsalisylsyre og blodplateaggregasjonshemmere eller selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI). Til

pasienter med risiko for ulcerøs gastrointestinal sykdom kan passende profylaktisk behandling vurderes (se pkt. 4.5).

Andre risikofaktorer for blødning
Som med andre antitrombotiske midler er rivaroksaban ikke anbefalt hos pasienter med økt blødningsrisiko, f.eks. ved:
- kongenitale eller ervervede blødningsforstyrrelser
- ukontrollert, alvorlig arteriell hypertensjon
- annen gastrointestinal sykdom utenom aktiv ulcerasjon som potensielt kan føre til blødningskomplikasjoner (f.eks. inflammatorisk tarmsykdom, øsofagitt, gastritt og gastroøsofageal reflukssykdom)
- vaskulær retinopati
- bronkiektasi eller tidligere blødning i lungene

Pasienter med kreft
Pasienter med ondartet sykdom kan samtidig ha høyere risiko for blødning og trombose. Den individuelle fordelen med antitrombotisk behandling bør veies opp mot risiko for blødning hos pasienter med aktiv kreft, avhengig av tumorplassering, antineoplastisk behandling og sykdomsstadium. Tumorer i mage-tarmkanalen eller urogenitalsystemet har vært assosiert med en økt risiko for blødning under behandling med rivaroksaban.
Hos pasienter med ondartede neoplasmer med høy risiko for blødning er bruk av rivaroksaban kontraindisert (se pkt. 4.3).

Pasienter med kunstige klaffer
Rivaroksaban skal ikke brukes som tromboseprofylakse hos pasienter som nylig har fått utført kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVR). Sikkerhet og effekt av Xarelto er ikke undersøkt hos pasienter med kunstige hjerteklaffer. Det finnes derfor ingen data som støtter at Xarelto gir tilstrekkelig antikoagulasjon hos denne pasientpopulasjonen. Behandling med Xarelto anbefales derfor ikke til disse pasientene.

Pasienter med antifosfolipid syndrom
Direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK) inkludert rivaroksaban er ikke anbefalt hos pasienter med tidligere trombose som er diagnostisert med antifosfolipidsyndrom. Dette gjelder særlig pasienter som er trippel-positive (for lupus antikoagulant, antikardiolipin antistoffer, og anti-beta 2-glykoprotein I antistoffer). Behandling med DOAKer kan være assosiert med økt forekomst av tilbakevendende trombotiske hendelser, sammenlignet med behandling med vitamin K-antagonister.

LE-pasienter som er hemodynamisk ustabile eller pasienter som trenger trombolyse eller lungeembolektomi
Xarelto er ikke anbefalt som et alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile eller som kan få trombolyse eller lungeembolektomi, da sikkerhet og effekt for Xarelto ikke er fastslått ved slike kliniske tilstander.

Spinal-/epiduralanestesi eller -punksjon
Når nevroaksial anestesi (spinal-/epiduralanestesi) eller spinal-/epiduralpunksjon brukes, har pasienter som behandles med antitrombotiske midler til forebygging av tromboemboliske komplikasjoner, risiko for å utvikle epiduralt eller spinalt hematom som kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Risikoen for slike hendelser kan øke ved postoperativ bruk av inneliggende epiduralkatetre eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen. Risikoen kan også øke ved traumatisk eller gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasientene må overvåkes hyppig med tanke på tegn og symptomer på nedsatt nevrologisk funksjon (f.eks. nummenhet eller svakhet i bena, tarm- eller blæredysfunksjon). Ved nevrologisk utfall er rask diagnostisering og behandling nødvendig. Før nevroaksial intervensjon må legen veie de potensielle fordelene opp mot risiko hos antikoagulerte pasienter og hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse. I slike situasjoner er det ingen klinisk erfaring med bruk av 15 mg eller 20 mg rivaroksaban.
For å redusere mulig risiko for blødninger som er forbundet med samtidig bruk av rivaroksaban og nevroaksial anestesi (epidural/spinal) eller spinalpunksjon, bør det tas hensyn til den farmakokinetiske profilen for rivaroksaban. Innsetting og uttak av et epiduralkateter eller lumbalpunksjon utføres helst når

antikogulanteffekten for rivaroksaban er beregnet å være lav. Det eksakte tidspunktet for å oppnå en tilstrekkelig lav antikoagulanteffekt hos hver enkelt pasient er imidlertid ukjent.
Basert på den generelle PK-karakterisitikken ved minst 2x halveringstiden, bør det gå minst 18 timer etter siste administrering av rivaroksaban hos unge pasienter og 26 timer hos eldre pasienter før et epiduralkateter fjernes (se pkt. 5.2). Etter at kateteret er fjernet, bør det gå minst 6 timer før administrering av den neste rivaroksabandosen.
Ved traumatisk punksjon må administrering av rivaroksaban utsettes i 24 timer.

Doseringsanbefalinger før og etter invasive prosedyrer og kirurgiske inngrep
Dersom det er behov for en invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep bør behandlingen med Xarelto 15 mg / Xarelto 20 mg avbrytes minst 24 timer før inngrepet, dersom dette er mulig og basert på en klinisk vurdering av legen.
Dersom inngrepet ikke kan utsettes, skal økt blødningsrisiko vurderes mot behovet for rask utførelse av inngrepet.
Xarelto bør gjenopptas så snart som mulig etter invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep, dersom den kliniske situasjonen tillater dette og tilstrekkelig hemostase er etablert, noe som bestemmes av behandlende lege (se pkt. 5.2).

Eldre pasienter
Blødningsrisiko kan øke med økende alder (se pkt. 5.2).

Hudreaksjoner
Alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom) er rapportert etter markedsføring i forbindelse med bruk av rivaroksaban (se pkt. 4.8). Pasientene ser ut til å ha høyest risiko for å få disse reaksjonene tidlig i behandlingen: I de fleste tilfellene oppstår reaksjonene i løpet av de første ukene med behandling. Rivaroksaban bør seponeres umiddelbart ved tegn på alvorlig hudutslett (f.eks. utslett som sprer seg, hissig utslett og/eller blemmer), eller andre tegn på overfølsomhet som oppstår sammen med lesjoner på slimhinnene.

Informasjon om hjelpestoffer
Xarelto inneholder laktose. Pasienter med sjeldne, arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenhet, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

CYP3A4- og P-gp-hemmere
Samtidig administrering av rivaroksaban og ketokonazol (400 mg én gang daglig) eller ritonavir (600 mg to ganger daglig) økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC 2,6/2,5 ganger, og økte rivaroksabans gjennomsnittlige C_{max} med 1,7/1,6 ganger med signifikante økninger i farmakodynamiske effekter, noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Xarelto anbefales derfor ikke brukt hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med azolantimykotika som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol eller HIV-proteasehemmere. Disse virkestoffene er sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp (se pkt. 4.4).

Virkestoffer som er sterke hemmere av bare én av rivaroksabans eliminasjonsveier, enten CYP3A4 eller P-gp, forventes å øke plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban i mindre grad. Klaritromycin (500 mg to ganger daglig) f. eks., vurdert som en sterk hemmer av CYP3A4 og en moderat hemmer av P-gp, økte rivaroksabans gjennomsnittlig AUC med 1,5 ganger og C_{max} med 1,4 ganger. Interaksjonen med klaritromycin er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter (Vedrørende pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 4.4).

Erytromycin (500 mg tre ganger daglig), som er en moderat hemmer av CYP3A4 og P-gp, økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC og C_{max} med 1,3 ganger. Interaksjonen med erytromycin er

sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter.
Hos personer med lett nedsatt nyrefunksjon økte erytromycin (500 mg tre ganger daglig) rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 1,8 ganger og C_{max} med 1,6 ganger sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Hos personer med moderat nedsatt nyrefunksjon økte erytromycin rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 2,0 ganger og C_{max} med 1,6 ganger sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Effekten av erytromycin er additiv til nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Flukonazol (400 mg én gang daglig), som regnes som en moderat hemmer av CYP3A4, økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 1,4 ganger og gjennomsnittlige C_{max} med 1,3 ganger. Interaksjonen med flukonazol er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter. (Se pkt. 4.4 for pasienter med nedsatt nyrefunksjon).

Da det foreligger begrensede kliniske data for dronedaron, bør samtidig administrering med rivaroksaban unngås.

Antikoagulantia
Etter samtidig administrering av enoksaparin (40 mg enkeltdose) og rivaroksaban (10 mg enkeltdose), ble det observert en additiv effekt på anti-faktor Xa-aktiviteten uten noen tilleggseffekter på koagulasjonsprøver (PT, aPTT). Enoksaparin påvirket ikke rivaroksabans farmakokinetikk.
På grunn av den økte blødningsrisikoen må det utvises forsiktighet hvis pasienten samtidig behandles med andre antikoagulantia (se pkt. 4.3 og 4.4).

NSAIDs/blodplateaggregasjonshemmere
Det er ikke sett klinisk relevant forlengelse av blødningstiden etter samtidig administrering av rivaroksaban (15 mg) og 500 mg naproksen. Enkelte personer kan imidlertid ha en mer uttalt farmakodynamisk respons. Det er ikke sett klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ved samtidig administrering av rivaroksaban og 500 mg acetylsalisylsyre.
Klopidogrel (300 mg initialdose etterfulgt av 75 mg vedlikeholdsdose) viste ingen farmakokinetisk interaksjon med rivaroksaban (15 mg), men i en undergruppe av pasienter ble det observert en relevant økning i blødningstiden som ikke var forbundet med blodplateaggregasjon, P-selektin- eller GPIIb/IIIa-reseptornivåer.
Det må utvises forsiktighet hvis pasienten samtidig behandles med NSAIDs (inkludert acetylsalisylsyre) og blodplateaggregasjonshemmere, da disse legemidlene vanligvis øker blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

SSRI/SNRI
Som for andre antikoagulantia, finnes det en mulighet for at pasienter har økt risiko for blødninger ved samtidig bruk av SSRI eller SNRI, på grunn av effekten disse er rapportert å ha på blodplater. Ved samtidig bruk i det kliniske studie-programmet for rivaroksaban, ble numerisk høyere frekvens av alvorlige og ikke-alvorlige, klinisk relevante blødninger observert i alle behandlingsgruppene.

Warfarin
Hos pasienter som går over fra vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0-3,0) til rivaroksaban (20 mg) eller fra rivaroksaban (20 mg) til warfarin (INR 2,0-3,0) økte protrombintid/INR (Neoplastin) mer enn additivt (individuelle INR-verdier inntil 12 kan observeres), mens effekter på aPTT, hemming av faktor Xa-aktivitet og endogent trombinpotensial var additive.
Dersom det er behov for å teste de farmakodynamiske effektene av rivaroksaban i overgangsperioden kan anti-faktor Xa-aktivitet, PiCT (prothrombinase-induced clotting time) og HepTest brukes, da disse testene ikke påvirkes av warfarin. På den fjerde dagen etter siste warfarindose, viste alle testene (inkludert PT, aPTT, hemming av faktor Xa-aktiviet og ETP) kun effekten av rivaroksaban.
Dersom det er ønskelig å teste de farmakodynamiske effektene av warfarin i overgangsperioden, kan INR-målinger benyttes ved C_{trough} for rivaroksaban (24 timer etter forrige inntak av rivaroksaban), da denne testen påvirkes minimalt av rivaroksaban ved dette tidspunktet.
Ingen farmakokinetisk interaksjon er observert mellom warfarin og rivaroksaban.

CYP3A4-indusere

Samtidig administrering av rivaroksaban og den sterke CYP3A4-induseren rifampicin førte til en reduksjon på ca. 50 % i rivaroksabans gjennomsnittlige AUC, med parallelle reduksjoner i farmakodynamiske effekter. Samtidig bruk av rivaroksaban og andre sterke CYP3A4-indusere (f.eks. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller prikkperikum *(Hypericum perforatum*)) kan også føre til redusert plasmakonsentrasjon av rivaroksaban. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-indusere bør derfor unngås med mindre pasienten overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på trombose.

Annen samtidig behandling
Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ble observert da rivaroksaban ble gitt samtidig med midazolam (substrat for CYP3A4), digoksin (substrat for P-gp), atorvastatin (substrat for CYP3A4 og P-gp) eller omeprazol (protonpumpehemmer). Rivaroksaban verken hemmer eller induserer viktige CYP-isoformer som CYP3A4.

Laboratorieparametere
Koagulasjonsparametere (f.eks. PT, aPTT, HepTest) påvirkes som forventet i henhold til rivaroksabans virkningsmekanisme (se pkt. 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Sikkerhet og effekt av Xarelto har ikke blitt fastslått hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). På grunn av mulige reproduksjonstoksiske effekter, blødningsrisiko og funn som viser at rivaroksaban passerer placenta, er Xarelto kontraindisert hos gravide (se pkt. 4.3).
Kvinner i fertil alder bør unngå å bli gravide under behandling med rivaroksaban.

Amming
Sikkerhet og effekt av Xarelto har ikke blitt fastslått hos kvinner som ammer. Data fra dyr indikerer at rivaroksaban utskilles i morsmelk. Xarelto er derfor kontraindisert hos kvinner som ammer (se pkt. 4.3). Det må derfor tas en beslutning hvorvidt amming skal avbrytes eller om pasienten skal avslutte/avstå fra behandling.

Fertilitet
Det er ikke utført spesifikke studier med rivaroksaban for å undersøke effekten på fertilitet hos mennesker. I en studie med hann- og hunnrotter ble det ikke sett effekter på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Xarelto har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bivirkninger som synkope (frekvens: mindre vanlige) og svimmelhet (frekvens: vanlige) er rapportert (se pkt. 4.8). Pasienter som opplever disse bivirkningene bør ikke kjøre eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
Sikkerheten av rivaroksaban er evaluert i tretten pivotale fase III-studier (se tabell 1).

Totalt 69 608 voksne pasienter i nitten fase III-studier og 488 pediatriske pasienter i to fase II-studier og to fase III-studier ble eksponert for rivaroksaban.

Tabell 1: Antall pasienter, total døgndose og maksimal behandlingsvarighet i fase III-studier med voksne og pediatriske pasienter

Indikasjon	**Antall pasienter***	**Total døgndose**	**Maksimal behandlings-varighet**
Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi	6097	10 mg	39 dager
Forebygging av VTE hos klinisk syke pasienter	3997	10 mg	39 dager
Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall	6790	Dag 1-21: 30 mg Dag 22 osv.: 20 mg Etter minst 6 måneder: 10 mg eller 20 mg	21 måneder
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos nyfødte født på termin, og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	329	Dose justert etter kroppsvekt for å oppnå en tilsvarende eksponering som det som er observert hos voksne behandlet for DVT med 20 mg rivaroksaban én gang daglig	12 måneder
Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	7750	20 mg	41 måneder
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	10 225	Henholdsvis 5 mg eller 10 mg administrert samtidig med enten ASA (acetylsalisylsyre) eller ASA pluss klopidogrel eller tiklopidin	31 måneder
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom	18 244	5 mg administrert samtidig med ASA eller 10 mg alene	47 måneder
	3256**	5 mg administrert samtidig med ASA	42 måneder

* Pasienter som er eksponert for minst én dose rivaroksaban

** Fra VOYAGER PAD-studien

Bivirkningene som ble hyppigst rapportert hos pasienter som fikk rivaroksaban var blødninger (tabell 2) (se også pkt. 4.4 og "Beskrivelse av enkelte bivirkninger" nedenfor). Av blødningene som ble hyppigst rapportert var epistaksis (4,5 %) og blødning i gastrointestinaltraktus (3,8 %).

Tabell 2: Frekvens av episoder med blødning* og anemi hos pasienter eksponert for rivaroksaban på tvers av de fullførte fase III-studiene med voksne og pediatriske pasienter

Indikasjon	Enhver blødning	Anemi
Forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi	6,8 % av pasientene	5,9 % av pasientene
Forebygging av VTE hos klinisk syke pasienter	12,6 % av pasientene	2,1 % av pasientene
Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall	23 % av pasientene	1,6 % av pasientene
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos nyfødte født på termin, og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	39,5 % av pasientene	4,6 % av pasientene
Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	28 per 100 pasientår	2,5 per 100 pasientår
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	22 per 100 pasientår	1,4 per 100 pasientår
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom	6,7 per 100 pasientår	0,15 per 100 pasientår**
	8,38 per 100 pasientår[#]	0,74 per 100 pasientår***[#]

* For alle rivaroksabanstudiene ble alle blødningsepisoder registrert, rapportert og vurdert.
** I COMPASS-studien er det en lav forekomst av anemi fordi det er brukt en selektiv tilnærming til registrering av bivirkninger.
*** En selektiv tilnærming til bivirkningsregistrering ble brukt
# Fra VOYAGER PAD-studien

Bivirkninger i tabellform
Frekvensene for bivirkningene som er rapportert med Xarelto hos voksne og pediatriske pasienter, er oppsummert i tabell 3 etter organklassesystem (MedDRA) og etter frekvens.

Frekvenser er definert som:
Svært vanlige (≥1/10)
Vanlige (≥1/100 til <1/10)
Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)
Sjeldne ≥(1/10 000 til <1/1000)
Svært sjeldne (<1/10 000)
Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Tabell 3: Alle bivirkninger rapportert hos voksne pasienter i kliniske fase III-studier eller under bruk etter markedsføring* og i to fase II-studier og to fase III-studier med pediatriske pasienter

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
Anemi (inkl. respektive laboratorieparametere)	Trombocytose (inkl. økt blodplatetall)[A], trombocytopeni			
Forstyrrelser i immunsystemet				

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
	Allergisk reaksjon, allergisk dermatitt, angioødem og allergisk ødem		Anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk	
Nevrologiske sykdommer				
Svimmelhet, hodepine	Cerebral og intrakraniell blødning, synkope			
Øyesykdommer				
Øyeblødninger (inkl. konjunktival blødning)				
Hjertesykdommer				
	Takykardi			
Karsykdommer				
Hypotensjon, hematom				
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
Epistaksis, hemoptyse			Eosinofil pneumoni	
Gastrointestinale sykdommer				
Gingival blødning, blødning i gastrointestinaltraktus (inkl. rektal blødning), gastrointestinale og abdominale smerter, dyspepsi, kvalme, obstipasjon[A], diaré, oppkast[A]	Munntørrhet			
Sykdommer i lever og galleveier				
Forhøyede transaminaser	Nedsatt leverfunksjon, forhøyet bilirubin, forhøyet alkalisk fosfatase i blodet[A], forhøyet GGT[A]	Gulsott, forhøyet konjugert bilirubin, (med eller uten samtidig forhøyet ALAT), kolestase, hepatitt (inkludert hepatocellulær skade)		
Hud- og underhudssykdommer				
Pruritus (inkl. mindre vanlige tilfeller av generalisert pruritus), utslett, ekkymose, kutan og subkutan blødning	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse DRESS-syndrom	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				
Smerter i ekstremiteter[A]	Hemartrose	Muskelblødning		Kompartmentsyndrom sekundært til en blødning

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i nyre og urinveier				
Blødninger i urogenitaltraktus (inkl. hematuri og menoragi[B]), nedsatt nyrefunksjon (inkl. forhøyet kreatinin i blod, forhøyet urea i blod)				Nyresvikt/akutt nyresvikt sekundært til en blødning som er tilstrekkelig til å forårsake hypoperfusjon, antikoagulantrelatert nefropati
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
Feber[A], perifert ødem, nedsatt generell styrke og energi (inkl. fatigue, asteni)	Uvelhet (inkl. sykdomsfølelse)	Lokalt ødem[A]		
Undersøkelser				
	Forhøyet LDH[A], forhøyet lipase[A], forhøyet amylase[A]			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer				
Blødning etter inngrep (inkl. postoperativ anemi og blødning fra sår), kontusjon, sårsekresjon[A]		Vaskulær pseudoaneurisme[C]		

A: Observert ved forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi

B: Observert som svært vanlig ved behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall hos kvinner <55 år

C: Observert som mindre vanlig ved forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom (etter perkutan koronarintervensjon)

* En forhåndsspesifisert selektiv tilnærming til bivirkningsregistreringen ble brukt i utvalgte fase III-studier. Forekomsten av bivirkninger økte ikke og ingen nye bivirkninger ble identifisert etter analyse av disse studiene.

Beskrivelse av enkelte bivirkninger

På grunn den farmakologiske virkningsmekanismen kan bruk av Xarelto være forbundet med økt risiko for skjult eller synlig blødning fra alt vev eller organer, noe som kan føre til posthemorragisk anemi. Tegn, symptomer og alvorlighetsgrad (inkludert dødelig utgang) vil variere ut fra lokalisering, grad eller omfang av blødningen og/eller anemien (se pkt. 4.9 "Behandling av blødninger"). I de kliniske studiene var blødninger i slimhinner (dvs. epistaksis, gingival-, gastrointestinal-, og urogenitalblødninger, inkludert unormale vaginalblødninger eller økte menstruasjonsblødninger) og anemi hyppigere ved langtidsbehandling med rivaroksaban enn ved VKA-behandling. I tillegg til egnet klinisk overvåking kan derfor laboratorietesting av hemoglobin/hematokrit være nyttig for å oppdage skjulte blødninger og fastslå klinisk relevans av synlige blødninger, der dette anses som hensiktsmessig. Blødningsrisikoen kan være økt hos visse pasientgrupper, f.eks. pasienter med ukontrollert alvorlig arteriell hypertensjon og/eller ved samtidig behandling som påvirker hemostasen (se pkt 4.4 "Blødningsrisiko"). Menstruasjonsblødninger kan øke og/eller bli forlenget. Blødningskomplikasjoner kan manifesteres som svakhet, blekhet, svimmelhet, hodepine eller uforklarlig hevelse, dyspné og uforklarlig sjokk. I noen tilfeller er symptomer på hjerteiskemi som brystsmerter eller angina pectoris observert som en konsekvens av anemi.

Kjente komplikasjoner sekundært til alvorlig blødning, slik som kompartmentsyndrom og nyresvikt pga. hypoperfusjon, eller antikoagulantrelatert nefropati er rapportert for Xarelto. Det må derfor tas hensyn til muligheten for blødning ved evaluering av tilstanden til enhver antikoagulert pasient.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Sjeldne tilfeller av overdoser opptil 1960 mg er rapportert. I tilfeller av overdosering skal pasienten overvåkes nøye for blødningskomplikasjoner eller andre bivirkninger (se pkt. «Behandling av blødninger»). Pga. begrenset absorpsjon forventes maksimal effekt og ingen ytterligere økning i gjennomsnittlig plasmaeksponering ved supraterapeutiske doser på 50 mg rivaroksaban eller høyere.
Et spesifikt reverseringsmiddel (andeksanet alfa) som motvirker rivaroksabans farmakodynamiske effekter er tilgjengelig (se preparatomtalen for andeksanet alfa).
Bruk av medisinsk kull for å redusere absorpsjonen ved overdosering med rivaroksaban kan overveies.

Behandling av blødninger
Dersom en blødningskomplikasjon oppstår hos en pasient som får rivaroksaban, skal neste administrering av rivaroksaban utsettes eller behandlingen seponeres, etter behov. Rivaroksaban har en halveringstid på ca. 5-13 timer (se pkt. 5.2). Behandling skal tilpasses individuelt ut fra alvorlighetsgrad og lokalisering av blødningen. Egnet symptomatisk behandling kan brukes ved behov, f.eks. mekanisk kompresjon (f.eks. ved alvorlig epistaksis), kirurgiske prosedyrer for blødningskontroll, væskebehandling og hemodynamisk støtte, blodprodukter (pakkede røde blodceller eller ferskfrosset plasma, avhengig av anemi eller koagulopati) eller blodplater.
Hvis blødningen ikke kan kontrolleres med tiltakene nevnt ovenfor bør administrering av enten et spesifikt reverseringsmiddel for faktor Xa-hemmere (andeksanet alfa) som motvirker rivaroksabans farmakodynamiske effekter, eller en spesifikk prokoagulant som f.eks. protrombinkomplekskonsentrat (PCC), aktivert protrombinkomplekskonsentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa), vurderes. Det er imidlertid svært lite klinisk erfaring med bruk av disse legemidlene hos personer som får rivaroksaban. Anbefalingen er også basert på begrensede prekliniske data. Gjentatt dosering av rekombinant faktor VIIa skal vurderes og titreres avhengig av forbedringer i blødningsstatus.
Avhengig av tilgjengelighet lokalt, bør konsultasjon med koaguleringsekspert vurderes ved større blødninger (se pkt. 5.1).

Protaminsulfat og vitamin K forventes ikke å påvirke rivaroksabans antikoagulerende aktivitet. Det er begrenset erfaring med traneksamsyre og ingen erfaring med aminokapronsyre og aprotinin hos personer som får rivaroksaban. Det er verken vitenskapelig rasjonale for nytten av eller erfaring med bruk av det systemiske hemostatikumet desmopressin hos personer som får rivaroksaban. På grunn av den høye graden av plasmaproteinbinding er rivaroksaban antagelig ikke dialyserbart.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, direkte faktor Xa-hemmere, ATC-kode: B01AF01

Virkningsmekanisme
Rivaroksaban er en svært selektiv direkte faktor Xa-hemmer med oral biotilgjengelighet. Hemming av faktor Xa blokkerer den indre og ytre reaksjonsvei i blodkoagulasjonskaskaden, og hemmer både dannelsen av trombin og utviklingen av tromber. Rivaroksaban hemmer ikke trombin (aktivert faktor II), og ingen effekt på blodplater er påvist.

Farmakodynamiske effekter

Hos mennesker er det observert en doseavhengig hemming av faktor Xa-aktiviteten. Protrombintid (PT) påvirkes doseavhengig av rivaroksaban nøye korrelert til plasmakonsentrasjoner (r-verdi = 0,98) når Neoplastin brukes til analysen. Andre reagenser vil gi annet resultat. PT skal avleses i løpet av sekunder, fordi INR kun er kalibrert og validert for kumariner, og ikke kan brukes til andre antikoagulantia.

Hos pasienter som får rivaroksaban til behandling av DVT og LE samt forebygging av tilbakefall er 5/95-persentilene for PT (Neoplastin) 2-4 timer etter tablettinntak (dvs. på tidspunktet for maksimal effekt) for 15 mg rivaroksaban to ganger daglig i området 17-32 sekunder og for 20 mg rivaroksaban én gang daglig 15-30 sekunder. Ved bunnkonsentrasjon (C_{trough}) (8-16 timer etter tablettinntak) er 5/95-persentilene for 15 mg to ganger daglig i området 14-24 sekunder og for 20 mg én gang daglig (18-30 timer etter tablettinntak) 13-20 sekunder.

Hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer som får rivaroksaban til forebygging av slag og systemisk emboli er 5/95-persentilene for PT (Neoplastin) 1-4 timer etter tablettinntak (dvs. på tidspunktet for maksimal effekt) hos pasienter behandlet med 20 mg én gang daglig i området 14-40 sekunder og hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon behandlet med 15 mg én gang daglig 10-50 sekunder. Ved "trough" (16-36 timer etter tablettinntak) er 5/95-persentilene hos pasienter behandlet med 20 mg én gang daglig i området 12-26 sekunder og hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon behandlet med 15 mg én gang daglig 12-26 sekunder.

I en klinisk farmakologisk studie ble farmakodynamikken ved reversering av rivaroksaban undersøkt hos friske frivillige voksne (n = 22) ved å vurdere effektene av enkeltdoser (50 IE/kg) av to ulike typer PCC, en PCC med 3 faktorer (faktorene II, IX og X) og en PCC med 4 faktorer (faktorene II, VII, IX og X). PCC med 3 faktorer reduserte gjennomsnittlig PT-verdier for neoplastin med ca. 1,0 sekund i løpet av 30 minutter, sammenlignet med en reduksjon på ca. 3,5 sekunder for PCC med 4 faktorer. I motsetning til dette hadde PCC med 3 faktorer en større og raskere total effekt på reversering av endringene i dannelsen av endogent trombin, sammenlignet med PCC med 4 faktorer (se pkt. 4.9).

Aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) og HepTest er også doseavhengig forlenget, men anbefales imidlertid ikke til vurdering av den farmakodynamiske effekten av rivaroksaban. Koagulasjonsparametere trenger ikke overvåkes som klinisk rutine under behandling med rivaroksaban. Dersom klinisk indisert kan imidlertid rivaroksabannivåer måles ved hjelp av kalibrerte kvantitative anti-faktor Xa-tester (se pkt. 5.2).

Klinisk effekt og sikkerhet

Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE

Det kliniske studie-programmet for rivaroksaban ble utformet for å vise effekten av rivaroksaban ved start og fortsatt behandling ved akutt DVT og LE samt forebygging av tilbakefall.

Over 12 800 pasienter deltok i fire kontrollerte, randomiserte, kliniske fase III-studier (Einstein DVT, Einstein PE (LE), Einstein Extension og Einstein Choice), og i tillegg ble det utført en forhåndsdefinert samlet analyse av Einstein DVT og Einstein PE. Den samlede behandlingsvarigheten for alle studiene var opptil 21 måneder.

I Einstein DVT deltok 3449 pasienter med akutt DVT, der behandling av DVT og forebygging av tilbakevendende DVT og LE ble undersøkt (pasienter med symptomatisk LE var ikke med i denne studien). Behandlingsvarigheten var 3, 6 eller 12 måneder, avhengig av klinisk vurdering av utprøver.

I de tre første ukene av behandlingen av akutt DVT ble 15 mg rivaroksaban gitt to ganger daglig. Deretter ble 20 mg rivaroksaban gitt én gang daglig.

I Einstein PE ble behandling av LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE undersøkt hos 4832 pasienter med akutt LE. Behandlingsvarigheten var 3, 6 eller 12 måneder avhengig av utprøvers kliniske vurdering.

Ved behandlingsstart for akutt LE ble 15 mg rivaroksaban administrert to ganger daglig i tre uker. Deretter ble 20 mg rivaroksaban gitt én gang daglig.

I både Einstein DVT- og Einstein PE-studien, bestod sammenligningsbehandlingen av enoksaparin administrert i minst 5 dager samtidig med behandling med vitamin K-antagonist inntil PT/INR var innen terapeutisk område (≥2,0). Behandlingen fortsatte med dosejustering av vitamin K-antagonist for å opprettholde PT/INR-verdier innen terapeutisk område på 2,0-3,0.

I Einstein Extension deltok 1197 pasienter med DVT eller LE der forebygging av tilbakevendende DVT og LE ble undersøkt. Behandlingsvarigheten var ytterligere 6 eller 12 måneder hos pasienter som hadde fullført 6-12 måneders behandling for venetromboemboli, avhengig av klinisk vurdering av utprøver. Rivaroksaban 20 mg én gang daglig ble sammenlignet med placebo.

Einstein DVT, PE og Extension benyttet de samme forhåndsdefinerte primære og sekundære endepunktene for effekt. Det primære endepunktet for effekt var symptomatisk tilbakevendende VTE, definert som en sammensetning av tilbakevendende DVT eller fatal eller ikke-fatal LE. Det sekundære endepunktet for effekt var definert som en sammensetning av tilbakevendende DVT, ikke-fatal LE og død av alle årsaker.

I Einstein Choice deltok 3396 pasienter med påvist symptomatisk DVT og/eller LE som fullførte 6-12 måneders antikoagulasjonsbehandling, der forebygging av fatal LE eller ikke-fatal symptomatisk tilbakevendende DVT og LE ble undersøkt. Pasienter med en indikasjon for fortsatt antikoagulasjonsbehandling ble ekskludert fra studien. Behandlingsvarighet var opptil 12 måneder, avhengig av individuell randomiseringsdato (median: 351 dager). Rivaroksaban 20 mg én gang daglig og rivaroksaban 10 mg én gang daglig ble sammenlignet med 100 mg acetylsalisylsyre én gang daglig.
Det primære endepunktet for effekt var symptomatisk tilbakevendende VTE, definert som en sammensetning av tilbakevendende DVT eller fatal eller ikke-fatal LE.
I Einstein DVT-studien (se tabell 4) ble det vist at rivaroksaban var "non-inferior" til enoksaparin/VKA når det gjaldt det primære endepunktet for effekt (p <0,0001 (test for "non-inferiority"), hazardratio (HR): 0,680 (0,443-1,042), p = 0,076 (test for "superiority")). Den forhåndsspesifiserte samlede kliniske fordelen (primære endepunkter for effekt pluss alvorlige blødningsepisoder) ble rapportert med en HR på 0,67 ((95 % KI: 0,47-0,95), nominell p-verdi p = 0,027) i favør av rivaroksaban. INR-verdiene lå innenfor det terapeutiske området i gjennomsnitt 60,3 % av tiden for studiens gjennomsnittlige behandlingstid på 189 dager, og 55,4 %, 60,1 %, og 62,8 % av tiden i gruppene med behandlingstid bestemt til henholdsvis 3, 6 og 12 måneder. I gruppen som fikk enoksaparin/VKA var det ingen tydelig sammenheng mellom gjennomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid i terapeutisk område på 2,0-3,0) på studiesenternivå i like store tertiler og forekomsten av tilbakevendende VTE (P = 0,932 for interaksjon). I den høyeste tertilen basert på studiesenter var HR for rivaroksaban versus warfarin 0,69 (95 % KI: 0,35 – 1,35).

Forekomsten av det primære endepunktet for sikkerhet (alvorlige eller klinisk relevante ikke alvorlige blødningsepisoder) så vel som det sekundære endepunktet for sikkerhet (alvorlige blødninger) var tilsvarende for begge behandlingsgruppene.

Tabell 4: Effekt- og sikkerhetsresultater fra fase III Einstein DVT

Studiepopulasjon	**3449 pasienter med symptomatisk akutt, dyp venetrombose**	
Behandlingsdose og varighet	**Rivaroksaban [a)] 3, 6 eller 12 måneder N = 1731**	**Enoksaparin/VKA[b)] 3, 6 eller 12 måneder N = 1718**
Symptomatisk tilbakevendende VTE*	36 (2,1 %)	51 (3,0 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	20 (1,2 %)	18 (1,0 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	14 (0,8 %)	28 (1,6 %)
Symptomatisk LE og DVT	1 (0,1 %)	0
Fatal LE/død der LE ikke kan utelukkes	4 (0,2 %)	6 (0,3 %)
Alvorlig eller klinisk relevant ikke alvorlig blødning	139 (8,1 %)	138 (8,1 %)
Alvorlig blødning	14 (0,8 %)	20 (1,2 %)

a) Rivaroksaban 15 mg to ganger daglig i tre uker etterfulgt av 20 mg én gang daglig
b) Enoksaparin i minst 5 dager, samtidig med VKA og etterfulgt av VKA
***** p <0,0001 ("non-inferiority" til en forhåndsspesifisert HR på 2,0), HR: 0,680 (0,443-1,042), p = 0,076 ("superiority")

I Einstein PE-studien (se tabell 5) ble det vist at rivaroksaban var "non-inferior" til enoksaparin/VKA når det gjaldt det primære endepunktet for effekt (p <0,0026 (test for "non-inferiority"), HR: 1,123 (0,749-1,684)). Den forhåndsspesifiserte samlede kliniske fordelen (primære endepunkter for effekt pluss alvorlige blødningsepisoder) ble rapportert med en HR på 0,849 ((95 % KI: 0,633-1,139), nominell p-verdi p = 0,275). INR-verdiene lå innenfor det terapeutiske området i gjennomsnitt 63 % av tiden for studiens gjennomsnittlige behandlingstid på 215 dager, og 57 %, 62 % og 65 % av tiden i gruppene med behandlingstid bestemt til henholdsvis 3, 6 og 12 måneder. I gruppen som fikk enoksaparin/VKA var det ingen tydelig sammenheng mellom gjennomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid i terapeutisk område på 2,03,0) på studiesenternivå i like store tertiler og insidensen av tilbakevendende VTE (p = 0,082 for interaksjon). I den høyeste tertilen basert på studiesenter var HR for rivaroksaban versus warfarin 0,642 (95 % KI: 0,277-1,484).

Forekomsten av det primære endepunktet for sikkerhet (alvorlige eller klinisk relevante ikke alvorlige blødningsepisoder) var noe lavere i behandlingsgruppen som fikk rivaroksaban (10,3 % (249/2412)) enn i behandlingsgruppen som fikk enoksaparin/VKA (11,4 % (274/2405)). Forekomsten av det sekundære endepunktet for sikkerhet (alvorlige blødningsepisoder) var lavere i gruppen som fikk rivaroksaban (1,1 % (26/2412)) enn i gruppen som fikk enoksaparin/VKA (2,2 % (52/2405)) med en HR på 0,493 (95 % KI: 0,308-0,789).

Tabell 5: Effekt- og sikkerhetsresultater fra fase III Einstein PE

Studiepopulasjon	**4832 pasienter med symptomatisk akutt LE**	
Behandlingsdose og varighet	**Rivaroksaban [a)] 3, 6 eller 12 måneder N = 2419**	**Enoksaparin/VKA[b)] 3, 6 eller 12 måneder N = 2413**
Symptomatisk tilbakevendende VTE*	50 (2,1 %)	44 (1,8 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	23 (1,0 %)	20 (0,8 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	18 (0,7 %)	17 (0,7 %)
Symptomatisk LE og DVT	0	2 (<0,1 %)
Fatal LE/død der LE ikke kan utelukkes	11 (0,5 %)	7 (0,3 %)
Alvorlig eller klinisk relevant ikke alvorlig blødning	249 (10,3 %)	274 (11,4 %)
Alvorlig blødning	26 (1,1 %)	52 (2,2 %)

a) Rivaroksaban 15 mg to ganger daglig i tre uker etterfulgt av 20 mg én gang daglig
b) Enoksaparin i minst 5 dager, samtidig med VKA og etterfulgt av VKA
***** p <0,0026 ("non-inferiority" til en forhåndsspesifisert HR på 2,0), HR: 1,123 (0,749-1,684)

Det ble utført en forhåndsspesifisert samlet analyse av resultatene av Einstein DVT- og Einstein PE-studiene (se tabell 6).

Tabell 6: Effekt- og sikkerhetsresultater fra samlede analyser for fase III Einstein DVT og Einstein PE

Studiepopulasjon	**8281 pasienter med symptomatisk akutt DVT eller LE**	
Behandlingsdose og varighet	**Rivaroksaban[a)] 3, 6 eller 12 måneder N = 4150**	**Enoksaparin/VKA[b)] 3, 6 eller 12 måneder N = 4131**
Symptomatisk tilbakevendende VTE*	86 (2,1 %)	95 (2,3 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	43 (1,0 %)	38 (0,9 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	32 (0,8 %)	45 (1,1 %)
Symptomatisk LE og DVT	1 (<0,1 %)	2 (<0,1 %)
Fatal LE/død der LE ikke kan utelukkes	15 (0,4 %)	13 (0,3 %)
Alvorlig eller klinisk relevante ikke alvorlig blødning	388 (9,4 %)	412 (10,0 %)
Alvorlig blødning	40 (1,0 %)	72 (1,7 %)

a) Rivaroksaban 15 mg to ganger daglig i tre uker etterfulgt av 20 mg én gang daglig
b) Enoksaparin i minst 5 dager, samtidig med VKA og etterfulgt av VKA
***** p <0,0001 ("non-inferiority" til en forhåndsspesifisert HR på 1,75), HR: 0,886 (0,661-1,186)

Den forhåndsspesifiserte samlede kliniske fordelen (primære endepunkter for effekt pluss alvorlige blødningsepisoder) ble rapportert med en HR på 0,771 ((95 % KI: 0,614-0,967), nominell p-verdi p = 0,0244).

I Einstein Extension-studien (se tabell 7) var rivaroksaban bedre enn placebo for de primære og sekundære endepunktene for effekt. For det primære endepunktet for sikkerhet (alvorlige blødningsepisoder) var det en ikke-signifikant numerisk høyere forekomst for pasienter behandlet med 20 mg rivaroksaban én gang daglig sammenlignet med placebo. Det sekundære endepunktet for sikkerhet (alvorlige eller klinisk relevante ikke alvorlige blødningsepisoder) viste en høyere forekomst hos pasienter behandlet med 20 mg rivaroksaban én gang daglig sammenlignet med placebo.

Tabell 7: Effekt- og sikkerhetsresultater fra fase III Einstein Extension

Studiepopulasjon	**1197 pasienter, fortsatt behandling og forebygging av tilbakevendende venøs tromboembolisme**	
Behandlingsdose og varighet	**Rivaroksaban[a)] 6 eller 12 måneder N = 602**	**Placebo 6 eller 12 måneder N = 594**
Symptomatisk tilbakevendende VTE*	8 (1,3 %)	42 (7,1 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	2 (0,3 %)	13 (2,2 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	5 (0,8 %)	31 (5,2 %)
Fatal LE/død der LE ikke kan utelukkes	1 (0,2 %)	1 (0,2 %)
Alvorlig blødning	4 (0,7 %)	0 (0,0 %)
Klinisk relevant ikke alvorlig blødning	32 (5,4 %)	7 (1,2 %)

a) Rivaroksaban 20 mg én gang daglig

***** p <0,0001 ("superiority"), HR: 0,185 (0,087-0,393)

I Einstein Choice-studien (se tabell 8) var både rivaroksaban 20 mg og 10 mg bedre enn 100 mg acetylsalisylsyre for det primære endepunktet for effekt. Resultatet av primærendepunktet for sikkerhet (alvorlige blødningsepisoder) var tilsvarende for pasienter som ble behandlet med rivaroksaban 20 mg og 10 mg én gang daglig sammenlignet med 100 mg acetylsalisylsyre.

Tabell 8: Effekt- og sikkerhetsresultater fra fase III Einstein Choice

Studiepopulasjon	**3396 pasienter, fortsatt forebygging av tilbakevendende venøs tromboembolisme**		
Behandlingsdose	**Rivaroksaban 20 mg én gang daglig N = 1107**	**Rivaroksaban 10 mg én gang daglig N = 1127**	**ASA 100 mg én gang daglig N = 1131**
Median behandlingsvarighet [interkvartilbredde]	349 [189-362] dager	353 [190-362] dager	350 [186-362] dager
Symptomatisk tilbakevendende VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symptomatisk tilbakevendende LE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symptomatisk tilbakevendende DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Fatal LE/død hvor LE ikke kan utelukkes	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symptomatisk tilbakevendende VTE, MI, slag, eller ikke-CNS systemisk embolisme	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Alvorlig blødning	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Klinisk relevant ikke-alvorlig blødning	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symptomatisk tilbakevendende VTE eller alvorlig blødning (samlet klinisk fordel)	23 (2,1 %)[+]	17 (1,5 %)[++]	53 (4,7 %)

* p<0,001("superiority") rivaroksaban 20 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig; HR = 0,34 (0,20-0,59)
** p<0,001 ("superiority") rivaroksaban 10 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig; HR = 0,26 (0,14-0,47)
[+] Rivaroksaban 20 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig; HR = 0,44 (0,27-0,71), p = 0,0009 (nominell)
[++] Rivaroksaban 10 mg én gang daglig vs. ASA 100 mg én gang daglig; HR = 0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominell)

I tillegg til fase III-programmet EINSTEIN er det utført en prospektiv, ikke-intervensjons-, åpen kohortstudie (XALIA) med sentral bedømmelse av utfall, som omfattet tilbakevendende VTE, alvorlige blødninger og død. 5142 pasienter med akutt DVT ble inkludert for å undersøke sikkerhet ved langvarig bruk av rivaroksaban sammenlignet med standard antikoagulasjonsbehandling i klinisk praksis. Frekvensen av alvorlige blødninger, tilbakevendende VTE og alle dødsårsaker for rivaroksaban var henholdsvis 0,7 %, 1,4 % og 0,5 %. Det var forskjeller i pasientenes baselinekarakteristika som alder, kreft og nedsatt nyrefunksjon. En forhåndsdefinert stratifisert propensity score analyse ble brukt for å korrigere forskjeller i baselinekarakteristika, men til tross for dette kan gjenværende konfundering påvirke resultatene. Justerte HRer ved sammenligning av rivaroksaban og standardbehandling for alvorlig blødning, tilbakevendende VTE og alle dødsårsaker 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 resultatene som ble observert i klinisk praksis er i overensstemmelse med den etablerte sikkerhetsprofilen for denne indikasjonen.

I en ikke-intervensjonsstudie etter markedsføring hos mer enn 40 000 pasienter uten tidligere kreft fra fire land, ble rivaroksaban forskrevet til behandling eller forebygging av DVT og LE. Hendelsesratene per 100 pasientår for symptomatisk / klinisk manifisert VTE / tromboemboliske hendelser som resulterte i sykehusinnleggelse var fra 0,64 (95 % KI 0,40-0,97) i Storbritannia til 2,30 (95 % KI 2,11-2,51) i Tyskland. Blødning som resulterte i sykehusinnleggelse forekom ved hendelsesrater per 100 pasientår 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 annen blødning.

Pasienter med høy risiko for trippel-positiv antifosfolipidsyndrom
I en forskerfinansiert, randomisert, åpen, multisenterstudie med blindet endepunktsvurdering, ble rivaroksaban sammenlignet med warfarin hos pasienter med tidligere trombose, diagnostisert med antiforsfolipidsyndrom og med høy risiko for tromboemboliske hendelser (positive for alle 3 antifosfolipidtester: lupus antikoagulant, antikardiolipin antistoffer, og anti-beta 2-glykoprotein I antistoffer). Studien ble avsluttet tidlig etter registrering av 120 pasienter, som følge av overflødige hendelser hos pasientene i rivaroksaban-armen. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 569 dager. 59 pasienter var randomisert til 20 mg rivaroksaban (15 mg hos pasienter med kreatinin clearance (CrCl) <50 ml/min) og 61 pasienter til warfarin (INR 2,0-3,0). Tromboemboliske hendelser forekom hos 12% av pasientene randomisert til rivaroksaban (4 iskemiske slag og 3 hjerteinfarkt). Ingen hendelser var rapportert hos pasienter randomisert til warfarin. Alvorlige blødninger oppstod hos 4 pasienter (7 %) i rivaroksabangruppen og hos 2 pasienter (3 %) i warfaringruppen.

Pediatrisk populasjon
Xarelto startpakning er spesielt utviklet for behandling av voksne pasienter og er ikke egnet for bruk hos pediatriske pasienter.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Rivaroksaban absorberes raskt med maksimumskonsentrasjoner (C_{max}) 2-4 timer etter tablettinntak.
Oral absorpsjon av rivaroksaban er nesten fullstendig og oral biotilgjengelighet er høy (80-100 %) for tablettdosen på 2,5 mg og 10 mg, uavhengig av om dosen tas på fastende eller ikke-fastende mage. Matinntak påvirker ikke AUC eller C_{max} ved dosen 2,5 mg og 10 mg rivaroksaban.
Pga. redusert absorpsjonsgrad er oral biotilgjengelighet 66 % for 20 mg tabletten i fastende tilstand. Når rivaroksaban 20 mg tabletter tas sammen med mat, er det sett en økning i gjennomsnittlig AUC på 39 %, sammenlignet med tablettinntak i fastende tilstand. Dette indikerer en nesten fullstendig absorpsjon og høy oral biotilgjengelighet. Rivaroksaban 15 mg og 20 mg skal tas sammen med mat (se pkt. 4.2).
Rivaroksabans farmakokinetikk er nærmest lineær opp til ca. 15 mg én gang daglig i fastende tilstand. I mett tilstand viste rivaroksaban 10 mg, 15 mg og 20 mg tabletter doseproposjonalitet. Ved høyere doser rivaroksaban vises en oppløsningsbegrenset absorpsjon med nedsatt biotilgjengelighet og redusert absorpsjonshastighet ved økt dose.
Variasjonen i rivaroksabans farmakokinetikk er moderat med interindividuell variasjon (CV %) i området 30-40 %.
Absorpsjon av rivaroksaban er avhengig av hvor i gastrointestinaltrakten det frigjøres. Sammenlignet med tabletter sees en reduksjon i AUC og C_{max} på henholdsvis 29 % og 56 % når rivaroksaban granulat frigjøres i proksimal tynntarm. Eksponeringen er ytterligere redusert når rivaroksaban frigjøres i distal tynntarm eller i oppadstigende tykktarm. Administrering av rivaroksaban utenfor magesekken bør derfor unngås da dette kan føre til redusert absorpsjon og tilsvarende redusert eksponering for rivaroksaban.
Biotilgjengelighet (AUC og C_{max}) for 20 mg rivaroksaban administrert oralt som en hel tablett er tilsvarende som for en knust tablett blandet i eplepuré, eller løst opp i vann og administrert via magesonde etterfulgt av et flytende måltid. Ut fra den forutsigbare, doseproposjonale farmakokinetiske profilen for rivaroksaban gjelder sannsynligvis resultatene for biotilgjengelighet i denne studien også for lavere rivaroksabandoser.

Distribusjon
Bindingen til plasmaproteiner hos menneske er høy, ca. 92-95 %, der det meste er bundet til serumalbumin. Distribusjonsvolumet er moderat, V_{ss} er ca. 50 liter.

Biotransformasjon og eliminasjon
Ca. 2/3 av rivaroksabandosen gjennomgår metabolsk nedbrytning, der halvparten utskilles renalt og den andre halvparten utskilles via fæces. Den siste 1/3 av administrert dose gjennomgår direkte renal utskillelse i form av uforandret virkestoff i urinen, hovedsakelig via aktiv renal sekresjon.
Rivaroksaban metaboliseres via CYP3A4, CYP2J2 og CYP-uavhengige mekanismer. Oksidativ nedbryting av morfolinondelen og hydrolyse av amidbindingene er de viktigste biotransformasjonsstedene. Basert på *in vitro*-undersøkelser er rivaroksaban et substrat for transportproteinene P-gp (P-glykoprotein) og Bcrp (brystkreftresistensprotein).
Uforandret rivaroksaban er den viktigste komponenten i humant plasma, uten hovedmetabolitter eller aktive sirkulerende metabolitter til stede. Med en systemisk clearance på ca. 10 liter/time kan rivaroksaban klassifiseres som en forbindelse med lav clearance. Etter intravenøs tilførsel av en 1 mg dose er eliminasjonshalveringstiden ca. 4,5 timer. Etter oral tilførsel blir eliminasjonen begrenset av absorpsjonshastigheten. Eliminasjon av rivaroksaban fra plasma skjer med en terminal halveringstid på 5-9 timer hos unge personer og med en terminal halveringstid på 11-13 timer hos eldre.

Spesielle populasjoner
Kjønn
Det var ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikk og farmakodynamikk mellom mannlige og kvinnelige pasienter.

Eldre
Eldre pasienter hadde høyere plasmakonsentrasjon enn yngre, med gjennomsnittlige AUC-verdier som var ca. 1,5 ganger høyere, hovedsakelig på grunn av redusert (tilsynelatende) total og renal clearance. Ingen dosejustering er nødvendig.

Forskjellige vektkategorier
Svært høy eller svært lav kroppsvekt (<50 kg eller >120 kg) påvirket bare i liten grad plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban (under 25 %). Ingen dosejustering er nødvendig.

Interetniske forskjeller
Det er ikke sett klinisk relevante interetniske forskjeller mellom hvite, afroamerikanere, latinamerikanske, japanske eller kinesiske pasienter når det gjelder rivaroksabans farmakokinetikk og farmakodynamikk.

Nedsatt leverfunksjon
Hos cirrhotiske pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (klassifisert som Child Pugh A) var det kun mindre endringer i rivaroksabans farmakokinetikk (gjennomsnittlig økning i rivaroksabans AUC på 1,2 ganger). Dette var nesten sammenlignbart med den friske kontrollgruppen. Hos cirrhotiske pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (klassifisert som Child Pugh B), var det en signifikant økning i rivaroksabans gjennomsnittlige AUC på 2,3 ganger sammenlignet med friske frivillige. AUC for ubundet rivaroksaban var økt 2,6 ganger. Disse pasientene hadde også redusert renal utskillelse av rivaroksaban, tilsvarende som hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Det foreligger ingen data fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.
Hemmingen av faktor Xa-aktivitet var økt med en faktor på 2,6 hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske frivillige. Forlengelse av PT var økt på lignende måte med en faktor på 2,1. Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon var mer følsomme for rivaroksaban, noe som resulterte i en brattere kurve i forholdet PK/PD mellom konsentrasjon og PT.
Rivaroksaban er kontraindisert hos pasienter med leversykdom med mulig koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkludert cirrhotiske pasienter med Child Pugh B og C) (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon
Det var en økning i rivaroksabannivået som korrelerte med den nedsatte nyrefunksjonen målt ved kreatininclearance. Hos personer med lett (kreatininclearance 50-80 ml/minutt), moderat (kreatininclearance

30-49 ml/minutt) og alvorlig (kreatininclearance 15-29 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon var plasmakonsentrasjonene av rivaroksaban (AUC) økt henholdsvis 1,4, 1,5 og 1,6 ganger. Tilsvarende økninger i farmakodynamiske effekter var mer uttalte. Ved lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon var den generelle hemmingen av faktor Xa-aktivitet økt med en faktor på henholdsvis 1,5, 1,9 og 2,0 sammenlignet med friske frivillige. Forlengelsen av PT var tilsvarende økt med en faktor på henholdsvis 1,3, 2,2 og 2,4. Det foreligger ingen data fra pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt.
På grunn av den høye plasmaproteinbindingen er rivaroksaban antagelig ikke dialyserbart.
Bruk hos pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt anbefales ikke. Rivaroksaban skal brukes med forsiktighet hos pasienter med kreatininclearance 15-29 ml/minutt (se pkt. 4.4).

Farmakokinetiske data hos pasienter
Hos pasienter som fikk 20 mg rivaroksaban én gang daglig til behandling av akutt DVT var den geometriske gjennomsnittskonsentrasjonen (90 % prediksjonsintervall) 2-4 timer og ca. 24 timer etter dosering (som tilsvarer cirka maksimum- og minimumskonsentrasjoner i doseringsintervallet) henholdsvis 215 (22-535) og 32 (6-239) mikrogram/liter.

Forholdet farmakokinetikk/farmakodynamikk
Det farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) forholdet mellom rivaroksabans plasmakonsentrasjon og ulike farmakodynamiske endepunkter (faktor Xa-hemming, PT, aPTT, HepTest) har vært undersøkt etter administrering av ulike doser (5-30 mg to ganger daglig). Forholdet mellom rivaroksabankonsentrasjonen og faktor Xa-aktiviteten ble best beskrevet ved en E_{max}-modell. For PT beskrev vanligvis den lineære modellen dataene bedre. Avhengig av hvilke PT-reagenser som ble benyttet, varierte hellingsgraden betydelig. Når Neoplastin PT ble brukt var baseline for PT ca. 13 sekunder og hellingsgraden var rundt 3-4 sekunder/(100 mikrogram/liter). Resultatet av PK/PD analysen i fase II og III var sammenfallende med data fra friske frivillige.

Pediatrisk populasjon
Xarelto startpakning er spesielt utviklet for behandling av voksne pasienter og er ikke egnet for bruk hos pediatriske pasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkeltdose, fototoksisitet, gentoksisitet, karsinogenitet og juvenil toksisitet.
Effekter sett ved toksisitetstester ved gjentatt dosering skyldes i hovedsak overdreven farmakodynamisk aktivitet av rivaroksaban. Hos rotte ble det sett økte IgG og IgA plasmanivåer ved klinisk relevante eksponeringsnivåer.
Det ble ikke sett effekter på fertilitet hos hann- eller hunnrotter. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter relatert til rivaroksabans farmakologiske virkningsmekanisme (det vil si blødningskomplikasjoner). Embryo-føtal toksisitet (post-implantasjonstap, retardert/progressiv bendannelse, multiple svakt fargede leverflekker) og en økt forekomst av vanlige misdannelser så vel som placentale forandringer er sett ved klinisk relevante plasmakonsentrasjoner. I de pre- og postnatale studiene hos rotte ble det sett redusert overlevelse for avkom ved doser som var toksiske for mordyret.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Tablettkjerne:
Cellulose, mikrokrystallinsk
Krysskarmellosenatrium
Laktosemonohydrat
Hypromellose (2910)
Natriumlaurylsulfat

Magnesiumstearat

Filmdrasjering:
Makrogol (3350)
Hypromellose (2910)
Titandioksid (E 171)
Jernoksid, rødt (E 172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

Knuste tabletter
Knuste rivaroksabantabletter er stabile i vann og i eplepuré i opptil 4 timer.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5. Emballasje (type og innhold)

Startpakning for de første 4 ukene med behandling:
Esken inneholder 49 filmdrasjerte tabletter i blistere av PP/aluminiumsfolie:
42 filmdrasjerte tabletter à 15 mg og 7 filmdrasjerte tabletter à 20 mg.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Knuste tabletter
Rivaroksabantabletter kan knuses og suspenderes i 50 ml vann og administreres via nasogastrisk sonde eller magesonde etter å ha bekreftet gastrisk plassering av sonden. Etterpå bør sonden skylles med vann. Siden rivaroksabanabsorbsjon er avhengig av hvor virkestoffet frigjøres, skal administrering av rivaroksaban distalt for magen unngås, da dette kan føre til redusert absorbsjon og dermed redusert eksponering for virkestoffet. Etter administrering av en knust rivaroksaban tablett på 15 mg eller 20 mg, skal dosen deretter umiddelbart etterfølges av enteral ernæring.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/472/040

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. september 2008
Dato for siste fornyelse: 22. mai 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 1 mg/ml granulat til mikstur, suspensjon

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Granulatet inneholder 19,7 mg rivaroksaban per gram.
Hver flaske inneholder 51,7 mg rivaroksaban eller 103,4 mg rivaroksaban.
Etter rekonstituering inneholder mikstur, suspensjon 1 mg rivaroksaban per ml.

Hjelpestoff med kjent effekt
Hver ml med rekonstituert mikstur, suspensjon inneholder 1,8 mg natriumbenzoat (E 211), se pkt. 4.4.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Granulat til mikstur, suspensjon
Hvitt granulat

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Behandling av venøs tromboembolisme (VTE) og forebygging av tilbakevendende VTE hos nyfødte født på termin, spedbarn og småbarn, barn og ungdom under 18 år etter minst 5 dager med innledende parenteral behandling med antikoagulanter.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering
Dosen og hyppighet av administrering fastslås basert på kroppsvekt (se tabell 1).

Tabell 1: Anbefalt dose for Xarelto hos pediatriske pasienter fra nyfødte født på termin (etter minst 10 dager med oral føde og som veier minst 2,6 kg) til barn under 18 år

Kroppsvekt [kg]		**Regime Dose med rivaroksaban**			**Total daglig dose**	**Egnet blå sprøyte**
		(1 mg rivaroksaban tilsvarer 1 ml suspensjon)				
Min.	**Maks.**	**én gang daglig**	**2 ganger daglig**	**3 ganger daglig**		
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 vekt skal overvåkes og dosen vurderes regelmessig, spesielt for barn under 12 kg. Dette er for å sikre at en terapeutisk dose opprettholdes. Dosejusteringer skal kun skje basert på endringer i kroppsvekt.

Doseringshyppighet:

- *For regimer med dosering én gang daglig*
  Dosene skal tas med ca. 24 timers mellomrom.
- *For regimer med dosering to ganger daglig*
  Dosene skal tas med ca. 12 timers mellomrom.
- *For regimer med dosering tre ganger daglig*
  Dosene skal tas med ca. 8 timers mellomrom.

Mikstur, suspensjon skal kun brukes til pasienter som veier minst 2,6 kg og opptil 30 kg. Ikke del opp Xarelto tabletter eller bruk Xarelto med lavere styrke i et forsøk på å lage doser for barn med kroppsvekt under 30 kg.
For pasienter som veier minst 30 kg skal Xarelto mikstur, suspensjon eller tabletter med 15 mg og 20 mg administreres én gang daglig.

Xarelto mikstur, suspensjon gis med blå sprøyter til oral dosering på enten 1 ml, 5 ml eller 10 ml med adapter. For å sikre nøyaktig dosering anbefales det å bruke de blå sprøytene på følgende måte (se tabell 1):

- 1 ml blå sprøyte (med gradering i trinn på 0,1 ml) for pasienter som veier under 4 kg
- 5 ml blå sprøyte (med gradering i trinn på 0,2 ml) for pasienter som veier fra 4 kg og opptil 30 kg
- 10 ml blå sprøyte (med gradering i trinn på 0,5 ml) for pasienter som veier 12 kg eller mer

Til pasienter som veier fra 12 kg og opptil 30 kg kan de blå sprøytene på enten 5 ml eller 10 ml brukes.
For å sikre at riktig volum blir administrert, anbefales det at helsepersonell gir råd til pasienten eller omsorgspersonen om hvilken blå sprøyte som skal benyttes.
Det følger en bruksanvisning med i pakningen med legemidlet.

Initiering av behandling

- *Pediatriske pasienter fra nyfødte født på termin til under 6 måneder*
  Behandling av pediatriske pasienter fra nyfødte født på termin til under 6 måneder som ble født etter svangerskapsuke 37, veier minst 2,6 kg og som har fått oral føde i minst 10 dager, bør startes etter minst 5 dager med innledende parenteral antikoagulantbehandling (se pkt. 4.4 og 5.1). Dosering av Xarelto er basert på kroppsvekt ved hjelp av mikstur, suspensjon (se tabell 1).

- *Pediatriske pasienter fra 6 måneder til under 18 år*

Behandling av pediatriske pasienter fra 6 måneder til under 18 år bør initieres etter minst 5 dager med innledende antikoagulantbehandling (se pkt. 5.1). Dosering av Xarelto er basert på kroppsvekt (se tabell 1).

Behandlingsvarighet

- *Alle barn, bortsett fra de under 2 år med kateterrelatert trombose*
  Behandling bør fortsettes i minst 3 måneder. Behandling kan forlenges i opptil 12 måneder når det er klinisk nødvendig. Det er ikke noe data tilgjengelig hos barn til å støtte en dosereduksjon etter 6 måneders behandling. Forholdet mellom fordel og risiko ved fortsatt behandling etter 3 måneder bør vurderes på individuell basis og ta hensyn til risikoen for tilbakevennende trombose kontra potensiell blødningsrisiko.

- *Barn under 2 år med kateterrelatert trombose*
  Behandling bør fortsettes i minst 1 måned. Behandling kan forlenges opptil 3 måneder når klinisk nødvendig. Forholdet mellom fordel og risiko ved fortsatt behandling etter 1 måned bør vurderes på individuell basis og ta hensyn til risikoen for tilbakevennende trombose kontra potensiell blødningsrisiko.

Glemte doser

- *Regime med dosering én gang daglig*
  Ved dosering én gang daglig må den glemte dosen tas så snart som mulig etter at det oppdages, men kun på samme dag. Hvis dette ikke er mulig, skal pasienten hoppe over dosen og fortsette med neste dose som forskrevet. Pasienten skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

- *Regime med dosering to ganger daglig*
  Ved dosering to ganger daglig må en glemt morgendose tas umiddelbart når det oppdages, og den kan tas sammen med kveldsdosen. En glemt kveldsdose kan kun tas i løpet av den samme kvelden. Pasienten skal ikke ta to doser morgenen etter.

- *Regime med dosering tre ganger daglig*
  Ved dosering tre ganger daglig skal den daglige administrasjonsplanen med intervaller på ca. 8 timer bare fortsettes ved neste planlagte dose uten at det kompenseres for den glemte dosen.

Neste dag skal barnet fortsette med det vanlige regimet med dosering én, to eller tre ganger daglig.

Overgang fra parenterale antikoagulanter til Xarelto
Hos pasienter som samtidig får en parenteral antikoagulant, skal Xarelto gis 0 til 2 timer før den neste planlagte dosen av det parenterale legemidlet (f.eks. lavmolekylært heparin) eller når et kontinuerlig administrert parenteralt legemiddel seponeres (f.eks. intravenøs ufraksjonert heparin).

Overgang fra Xarelto til parenterale antikoagulanter
Seponer Xarelto og gi den første dosen med parenteral antikoagulant når neste dose med Xarelto skulle vært gitt.

Overgang fra vitamin K-antagonister (VKA) til Xarelto
VKA-behandling bør avbrytes og behandling med Xarelto initieres når INR (International Normalised Ratio) er ≤ 2,5.
Det er en falsk økning i INR-verdiene etter inntak av Xarelto, når pasienter går over fra VKA til Xarelto. INR er ikke egnet til å måle antikoagulerende aktivitet for Xarelto og bør derfor ikke brukes (se pkt. 4.5).

Overgang fra Xarelto til vitamin K-antagonister (VKA)
Ved overgang fra Xarelto til VKA kan utilstrekkelig antikoagulering oppstå. Vedvarende tilstrekkelig antikoagulering bør sikres ved enhver overføring til en alternativ antikoagulant. Merk at Xarelto kan bidra til økt INR.
Barn som bytter behandling fra Xarelto til VKA må fortsette med Xarelto i 48 timer etter første dose med VKA. Etter 2 dager med samtidig administrering, skal det innhentes en INR før neste planlagte dose av

Xarelto. Det anbefales at samtidig administrering av Xarelto og VKA opphører når INR er ≥ 2,0. Når Xarelto seponeres, kan pålitelig INR-testing utføres 24 timer etter den siste dosen (se over og pkt. 4.5).

Spesielle populasjoner
Nedsatt nyrefunksjon
- Barn som er 1 år eller eldre med lett nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate på 50–80 ml/minutt/1,73 m^2): ingen dosejustering er nødvendig basert på data hos voksne og begrenset data hos pediatriske pasienter (se pkt. 5.2).
- Barn som er 1 år eller eldre med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate på < 50 ml/minutt/1,73 m^2): Xarelto anbefales ikke fordi det ikke finnes noen tilgjengelige kliniske data (se pkt. 4.4).
- Barn under 1 år: Nyrefunksjonen skal kun fastslås ved hjelp av serumkreatinin. Xarelto anbefales ikke hos barn yngre enn 1 år med serumkreatininresultater over 97,5-prosentil (se tabell 2) da det ikke finnes tilgjengelige data (se pkt. 4.4).

Tabell 2: Referanseverdier av serumkreatinin hos barn yngre enn 1 år (Boer et al, 2010)

Alder	97,5-prosentil for kreatinin (µmol/liter)	97,5-prosentil 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
Uke 2	46	0,52
Uke 3	41	0,46
Uke 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

Nedsatt leverfunksjon
Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data hos barn med nedsatt leverfunksjon.
Xarelto er kontraindisert hos pasienter med leversykdom forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkludert cirrhosepasienter med Child Pugh B og C (se pkt. 4.3 og 5.2).

Kroppsvekt
Hos barn fastslås dosen basert på kroppsvekt (se Dosering over).

Kjønn
Ingen dosejustering (se pkt. 5.2)

Pediatrisk populasjon
Sikkerhet og effekt av Xarelto hos barn i alderen 0 til < 18 år har ikke blitt fastslått ved andre indikasjoner enn behandling av venøs tromboemboli (VTE) og forebygging av tilbakevendende VTE. Det finnes ingen eller utilstrekkelige tilgjengelige data for andre indikasjoner (se også pkt. 5.1). Xarelto anbefales derfor ikke til bruk hos barn under 18 år ved andre indikasjoner enn ved behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE.

Administrasjonsmåte
Xarelto er til oral bruk.

Mikstur, suspensjon skal tas sammen med mating eller sammen med mat (se pkt. 5.2).

Se pkt. 6.6 for informasjon om klargjøring og administrering av mikstur, suspensjon.
Mikstur, suspensjon kan gis via nasogastrisk sonde eller magesonde (se pkt. 5.2 og 6.6).

Hver dose skal umiddelbart etterfølges av inntak av en vanlig porsjon væske. Denne vanlige porsjonen kan omfatte væskevolum som brukes til mating.
Hvis pasienten spytter ut dosen eller kaster opp innen 30 minutter etter å ha fått dosen, skal det gis en ny dose. Men hvis pasienten kaster opp over 30 minutter etter dosen, skal dosen ikke gis på nytt og den neste dosen skal tas som planlagt.

Hvis mikstur, suspensjon ikke er umiddelbart tilgjengelig når doser på 15 mg eller 20 mg rivaroksaban er forskrevet, kan disse gis ved å knuse tablettene på 15 mg eller 20 mg og blande dem med vann eller eplepuré umiddelbart før oral administrering (se pkt. 5.2 og 6.6).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Aktiv klinisk signifikant blødning.

Lesjoner eller tilstander, dersom dette anses å være en betydelig risiko for alvorlig blødning. Dette kan omfatte nåværende eller nylig gastrointestinal ulcussykdom, eksisterende ondartede svulster med høy risiko for blødning, nylig skade i hjerne eller ryggrad, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, ryggrad eller øyeregion, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliter.

Samtidig behandling med alle andre antikoagulanter, f.eks. ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinuks etc.), orale antikoagulanter (warfarin, dabigatraneteksilat, apixaban etc.), unntatt i spesielle tilfeller ved bytte av antikoagulasjonsbehandling (se pkt. 4.2) eller når ufraksjonert heparin administreres i doser som er nødvendig for å holde sentralt vene- eller arteriekateter åpent (se pkt. 4.5).

Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkludert cirrhosepasienter med Child Pugh B og C (se pkt. 5.2).

Graviditet og amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Klinisk overvåking i tråd med praksis for antikoagulasjon er anbefalt gjennom hele behandlingsperioden.

Dosering av rivaroksaban kan ikke fastslås med sikkerhet hos følgende pasientpopulasjoner og ble ikke studert. Bruk er derfor ikke anbefalt hos barn under 6 måneder som:
- ble født før svangerskapsuke 37 eller
- har en kroppsvekt på under 2,6 kg eller
- som har fått oral føde i mindre enn 10 dager.

Blødningsrisiko
Som med andre antikoagulanter, skal pasienter som bruker Xarelto observeres nøye for tegn på blødning. Det er anbefalt å bruke det med forsiktighet ved tilstander med økt risiko for blødning. Administrering av Xarelto skal avbrytes dersom det oppstår alvorlig blødning (se pkt. 4.9).

I de kliniske studiene ble blødninger i slimhinner (dvs. epistaksis, gingival-, gastrointestinal-, og urogenitalblødninger, inkludert unormale vaginalblødninger eller økte menstruasjonsblødninger) og anemi sett hyppigere under langtidsbehandling med rivaroksaban sammenlignet med VKA-behandling. I tillegg til

egnet klinisk overvåking kan derfor laboratorietester av hemoglobin/hematokrit være nyttig for å oppdage skjulte blødninger og fastslå klinisk relevans av synlige blødninger, der dette anses som hensiktsmessig.

Flere undergrupper av pasienter, som beskrevet nedenfor, har økt blødningsrisiko. Disse pasientene må overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på blødningskomplikasjoner og anemi etter at behandlingen er startet (se pkt. 4.8).
Uforklarlige fall i hemoglobinnivået eller blodtrykket må undersøkes med tanke på å lokalisere blødningen.

Selv om behandling med rivaroksaban ikke krever rutinemessig overvåking av eksponering, kan rivaroksabannivåer målt ved hjelp av kalibrerte kvantitative anti-faktor Xa-tester være nyttige i unntakstilfeller der kunnskap om rivaroksabaneksponering kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser, f.eks. ved overdosering og hastekirurgi (se pkt. 5.1 og 5.2).

Det er begrensede data hos barn med cerebral vene- og sinusvenetrombose som har infeksjon i sentralnervesystemet (se pkt. 5.1). Riskoen for blødning bør evalueres nøye før og under behandling med rivaroksaban.

Nedsatt nyrefunksjon
Xarelto anbefales ikke hos barn på 1 år eller eldre med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate på < 50 ml/minutt/1,73 m^2), da det ikke finnes noen tilgjengelige kliniske data.
Xarelto anbefales ikke hos barn yngre enn 1 år med serumkreatininresultater over 97,5-prosentil da det ikke finnes tilgjengelige kliniske data.

Interaksjon med andre legemidler
Det finnes ingen tilgjengelige kliniske data hos barn som får samtidig systemisk behandling med sterke hemmere av både CYP 3A4 og P-gp.
Xarelto anbefales ikke hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med azolantimykotika (som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) eller hiv-proteasehemmere (f.eks. ritonavir). Disse virkestoffene er kraftige hemmere av både CYP3A4 og P-gp og kan derfor føre til en klinisk relevant økning (gjennomsnittlig 2,6 ganger) i plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban, og dermed økt blødningsrisiko (se pkt. 4.5).

Det må utvises forsiktighet ved samtidig behandling med legemidler som påvirker hemostasen, f.eks. ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs), acetylsalisylsyre og blodplateaggregasjonshemmere eller selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI). Til pasienter med risiko for ulcerøs gastrointestinal sykdom kan passende profylaktisk behandling vurderes (se pkt. 4.5).

Andre risikofaktorer for blødning
Som med andre antitrombotiske midler er rivaroksaban ikke anbefalt hos pasienter med økt blødningsrisiko, f.eks. ved:
- kongenitale eller ervervede blødningsforstyrrelser
- ukontrollert arteriell hypertensjon
- annen gastrointestinal sykdom utenom aktiv ulcerasjon som potensielt kan føre til blødningskomplikasjoner (f.eks. inflammatorisk tarmsykdom, øsofagitt, gastritt og gastroøsofageal reflukssykdom)
- vaskulær retinopati
- bronkiektasi eller tidligere blødning i lungene

Pasienter med kreft
Pasienter med ondartet sykdom kan samtidig ha høyere risiko for blødning og trombose. Den individuelle fordelen med antitrombotisk behandling bør veies opp mot risiko for blødning hos pasienter med aktiv kreft, avhengig av tumorplassering, antineoplastisk behandling og sykdomsstadium. Tumorer i mage-tarmkanalen eller urogenitalsystemet har vært assosiert med en økt risiko for blødning under behandling med rivaroksaban.

Hos pasienter med ondartede neoplasmer med høy risiko for blødning er bruk av rivaroksaban kontraindisert (se pkt. 4.3).

Pasienter med kunstige klaffer
Rivaroksaban skal ikke brukes som tromboseprofylakse hos pasienter som nylig har fått utført kateterbasert implantasjon av aortaklaffer (TAVR). Sikkerhet og effekt av Xarelto er ikke undersøkt hos pasienter med kunstige hjerteklaffer. Det finnes derfor ingen data som støtter at dette legemidlet gir tilstrekkelig antikoagulasjon hos denne pasientpopulasjonen. Behandling med Xarelto anbefales derfor ikke til disse pasientene.

Pasienter med antifosfolipid syndrom
Direktevirkende orale antikoagulantia (DOAK) inkludert rivaroksaban er ikke anbefalt hos pasienter med tidligere trombose som er diagnostisert med antifosfolipidsyndrom. Dette gjelder særlig pasienter som er trippel-positive (for lupus antikoagulant, antikardiolipin antistoffer, og anti-beta 2-glykoprotein I antistoffer). Behandling med DOAKer kan være assosiert med økt forekomst av tilbakevendende trombotiske hendelser, sammenlignet med behandling med vitamin K-antagonister.

LE-pasienter som er hemodynamisk ustabile eller pasienter som trenger trombolyse eller lungeembolektomi
Xarelto er ikke anbefalt som et alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile eller som kan få trombolyse eller lungeembolektomi, da sikkerhet og effekt for Xarelto ikke er fastslått ved slike kliniske tilstander.

Spinal-/epiduralanestesi eller lumbalpunksjon
Når nevroaksial anestesi (spinal-/epiduralanestesi) eller spinal-/epiduralpunksjon brukes, har pasienter som behandles med antitrombotiske midler til forebygging av tromboemboliske komplikasjoner, risiko for å utvikle epiduralt eller spinalt hematom som kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Risikoen for slike hendelser kan øke ved postoperativ bruk av inneliggende epiduralkatetre eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen. Risikoen kan også øke ved traumatisk eller gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasientene må overvåkes hyppig med tanke på tegn og symptomer på nedsatt nevrologisk funksjon (f.eks. nummenhet eller svakhet i bena, tarm- eller blæredysfunksjon). Ved nevrologisk utfall er rask diagnostisering og behandling nødvendig. Før nevroaksial intervensjon må legen veie de potensielle fordelene opp mot risiko hos antikoagulerte pasienter og hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse. I slike situasjoner er det ingen klinisk erfaring med bruk av rivaroksaban.
For å redusere mulig risiko for blødninger som er forbundet med samtidig bruk av rivaroksaban og nevroaksial anestesi (epidural/spinal) eller lumbalpunksjon, bør det tas hensyn til den farmakokinetiske profilen for rivaroksaban. Innsetting og uttak av et epiduralkateter eller lumbalpunksjon utføres helst når antikogulanteffekten for rivaroksaban er beregnet å være lav. Det eksakte tidspunktet for å oppnå en tilstrekkelig lav antikoagulanteffekt hos hver enkelt pasient er imidlertid ukjent og bør veies opp mot hvor mye den diagnostiske prosedyren haster.
Det finnes ingen tilgjengelige data om timing av innsetting eller fjerning av nevroaksialt kateter hos barn som er under behandling med Xarelto. I slike tilfeller skal rivaroksaban seponeres og en kortvirkende parenteral antikoagulant vurderes.

Doseringsanbefalinger før og etter invasive prosedyrer og kirurgiske inngrep
Dersom det er behov for en invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep bør behandlingen med Xarelto avbrytes minst 24 timer før inngrepet, dersom dette er mulig og basert på en klinisk vurdering av legen. Dersom inngrepet ikke kan utsettes, skal økt blødningsrisiko vurderes mot behovet for rask utførelse av inngrepet. Xarelto bør gjenopptas så snart som mulig etter invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep, dersom den kliniske situasjonen tillater dette og tilstrekkelig hemostase er etablert, noe som bestemmes av behandlende lege (se pkt. 5.2).

Hudreaksjoner
Alvorlige hudreaksjoner, inkludert Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom) er rapportert etter markedsføring i forbindelse med bruk av rivaroksaban (se pkt. 4.8). Pasientene ser ut til å ha høyest risiko for å få disse reaksjonene tidlig i behandlingen: I de fleste tilfellene oppstår reaksjonene i løpet av de første

ukene med behandling. Rivaroksaban bør seponeres umiddelbart ved tegn på alvorlig hudutslett (f.eks. utslett som sprer seg, hissig utslett og/eller blemmer), eller andre tegn på overfølsomhet som oppstår sammen med lesjoner på slimhinnene.

Informasjon om hjelpestoffer
Xarelto granulat til mikstur, suspensjon inneholder 1,8 mg natriumbenzoat (E 211) i hver ml mikstur, suspensjon. Natriumbenzoat kan føre til økt hyppighet av gulsott (gulfarging av hud og øyne) hos nyfødte spedbarn (opptil 4 uker). Interaksjon mellom hjelpestoff og albumin medfører at bilirubin ikke bindes til albumin. Dette gir økte blodverdier av bilirubin som kan føre til økt hyppighet av gulsott hos nyfødte som kan utvikles til kjerneikterus (ubundet bilirubin hoper seg opp i hjernevevet).

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver milliliter, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Omfanget av interaksjoner hos den pediatriske populasjonen er ikke kjent. Interaksjonsdataene angitt nedenfor, som ble innhentet hos voksne, og advarslene i pkt. 4.4 må tas med i betraktningen for den pediatriske populasjonen.

CYP3A4- og P-gp-hemmere
Samtidig administrering av rivaroksaban og ketokonazol (400 mg én gang daglig) eller ritonavir (600 mg to ganger daglig) økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC 2,6/2,5 ganger, og økte rivaroksabans gjennomsnittlige C_{max} med 1,7/1,6 ganger med signifikante økninger i farmakodynamiske effekter, noe som kan føre til økt blødningsrisiko. Xarelto anbefales derfor ikke brukt hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med azolantimykotika som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol eller hiv-proteasehemmere. Disse virkestoffene er sterke hemmere av både CYP3A4 og P-gp (se pkt. 4.4).

Virkestoffer som er sterke hemmere av bare én av rivaroksabans eliminasjonsveier, enten CYP3A4 eller P-gp, forventes å øke plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban i mindre grad. Klaritromycin (500 mg to ganger daglig) f.eks., vurdert som en sterk hemmer av CYP3A4 og en moderat hemmer av P-gp, økte rivaroksabans gjennomsnittlig AUC med 1,5 ganger og C_{max} med 1,4 ganger. Interaksjonen med klaritromycin er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter. (Vedrørende pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se pkt. 4.4).

Erytromycin (500 mg tre ganger daglig), som er en moderat hemmer av CYP3A4 og P-gp, økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC og C_{max} med 1,3 ganger. Interaksjonen med erytromycin er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter.
Hos personer med lett nedsatt nyrefunksjon økte erytromycin (500 mg tre ganger daglig) rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 1,8 ganger og C_{max} med 1,6 ganger sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Hos personer med moderat nedsatt nyrefunksjon økte erytromycin rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 2,0 ganger og C_{max} med 1,6 ganger sammenlignet med personer med normal nyrefunksjon. Effekten av erytromycin er additiv til nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Flukonazol (400 mg én gang daglig), som regnes som en moderat hemmer av CYP3A4, økte rivaroksabans gjennomsnittlige AUC med 1,4 ganger og gjennomsnittlige C_{max} med 1,3 ganger. Interaksjonen med flukonazol er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter. (Se pkt. 4.4 for pasienter med nedsatt nyrefunksjon).

Da det foreligger begrensede kliniske data for dronedaron, bør samtidig administrering med rivaroksaban unngås.

Antikoagulantia
Etter samtidig administrering av enoksaparin (40 mg enkeltdose) og rivaroksaban (10 mg enkeltdose), ble det observert en additiv effekt på anti-faktor Xa-aktiviteten uten noen tilleggseffekter på koagulasjonsprøver (PT, aPTT). Enoksaparin påvirket ikke rivaroksabans farmakokinetikk.
På grunn av den økte blødningsrisikoen må det utvises forsiktighet hvis pasienten samtidig behandles med andre antikoagulantia (se pkt. 4.3 og 4.4).

NSAIDs/blodplateaggregasjonshemmere
Det er ikke sett klinisk relevant forlengelse av blødningstiden etter samtidig administrering av rivaroksaban (15 mg) og 500 mg naproksen. Enkelte personer kan imidlertid ha en mer uttalt farmakodynamisk respons. Det er ikke sett klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ved samtidig administrering av rivaroksaban og 500 mg acetylsalisylsyre.
Klopidogrel (300 mg initialdose etterfulgt av 75 mg vedlikeholdsdose) viste ingen farmakokinetisk interaksjon med rivaroksaban (15 mg), men i en undergruppe av pasienter ble det observert en relevant økning i blødningstiden som ikke var forbundet med blodplateaggregasjon, P-selektin- eller GPIIb/IIIa-reseptornivåer.
Det må utvises forsiktighet hvis pasienten samtidig behandles med NSAIDs (inkludert acetylsalisylsyre) og blodplateaggregasjonshemmere, da disse legemidlene vanligvis øker blødningsrisikoen (se pkt. 4.4).

SSRI/SNRI
Som for andre antikoagulantia, finnes det en mulighet for at pasienter har økt risiko for blødninger ved samtidig bruk av SSRI eller SNRI, på grunn av effekten disse er rapportert å ha på blodplater. Ved samtidig bruk i det kliniske studie-programmet for rivaroksaban, ble numerisk høyere frekvens av alvorlige og ikke-alvorlige, klinisk relevante blødninger observert i alle behandlingsgruppene.

Warfarin
Hos pasienter som bytter behandling fra vitamin K-antagonisten warfarin (INR 2,0-3,0) til rivaroksaban (20 mg) eller fra rivaroksaban (20 mg) til warfarin (INR 2,0-3,0) økte protrombintid/INR (Neoplastin reagens) mer enn additivt (individuelle INR-verdier inntil 12 kan observeres), mens effekter på aPTT, hemming av faktor Xa-aktivitet og endogent trombinpotensial var additive.
Dersom det er behov for å teste de farmakodynamiske effektene av rivaroksaban i overgangsperioden kan anti-faktor Xa-aktivitet, PiCT (prothrombinase-induced clotting time) og HepTest brukes, da disse testene ikke påvirkes av warfarin. På den fjerde dagen etter siste warfarindose, viste alle testene (inkludert PT, aPTT, hemming av faktor Xa-aktiviet og ETP) kun effekten av rivaroksaban.
Dersom det er ønskelig å teste de farmakodynamiske effektene av warfarin i overgangsperioden, kan INR-målinger benyttes ved C_{trough} for rivaroksaban (24 timer etter forrige inntak av rivaroksaban), da denne testen påvirkes minimalt av rivaroksaban ved dette tidspunktet.
Ingen farmakokinetisk interaksjon er observert mellom warfarin og rivaroksaban.

CYP3A4-indusere
Samtidig administrering av rivaroksaban og den sterke CYP3A4-induseren rifampicin førte til en reduksjon på ca. 50 % i rivaroksabans gjennomsnittlige AUC, med parallelle reduksjoner i farmakodynamiske effekter. Samtidig bruk av rivaroksaban og andre sterke CYP3A4-indusere (f.eks. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller prikkperikum *(Hypericum perforatum)*) kan også føre til redusert plasmakonsentrasjon av rivaroksaban. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-indusere bør derfor unngås med mindre pasienten overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på trombose.

Annen samtidig behandling
Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaksjoner ble observert da rivaroksaban ble gitt samtidig med midazolam (substrat for CYP3A4), digoksin (substrat for P-gp), atorvastatin (substrat for CYP3A4 og P-gp) eller omeprazol (protonpumpehemmer). Rivaroksaban verken hemmer eller induserer viktige CYP-isoformer som CYP3A4.

Laboratorieparametere
Koagulasjonsparametere (f.eks. PT, aPTT, HepTest) påvirkes som forventet i henhold til rivaroksabans virkningsmekanisme (se pkt. 5.1).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Sikkerhet og effekt av Xarelto har ikke blitt fastslått hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). På grunn av mulige reproduksjonstoksiske effekter, blødningsrisiko og funn som viser at rivaroksaban passerer placenta, er Xarelto kontraindisert hos gravide (se pkt. 4.3).
Unge kvinner i fertil alder bør unngå å bli gravide under behandling med rivaroksaban.

Amming
Sikkerhet og effekt av Xarelto har ikke blitt fastslått hos kvinner som ammer. Data fra dyr indikerer at rivaroksaban utskilles i morsmelk. Xarelto er derfor kontraindisert hos kvinner som ammer (se pkt. 4.3). Det må derfor tas en beslutning hvorvidt amming skal avbrytes eller om pasienten skal avslutte/avstå fra behandling.

Fertilitet
Det er ikke utført spesifikke studier med rivaroksaban for å undersøke effekten på fertilitet hos mennesker. I en studie med hann- og hunnrotter ble det ikke sett effekter på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Xarelto har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bivirkninger som synkope (frekvens: mindre vanlige) og svimmelhet (frekvens: vanlige) er rapportert (se pkt. 4.8). Pasienter som opplever disse bivirkningene bør ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen
Sikkerheten av rivaroksaban er evaluert i tretten pivotale fase III-studier (se tabell 1).

Totalt 69 608 voksne pasienter i nitten fase III-studier og 488 pediatriske pasienter i to fase II-studier og to fase III-studier ble eksponert for rivaroksaban.

Tabell 3: Antall pasienter, total døgndose og maksimal behandlingsvarighet i fase III-studier med voksne og pediatriske pasienter

Indikasjon	**Antall pasienter***	**Total døgndose**	**Maksimal behandlings-varighet**
Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi	6097	10 mg	39 dager
Forebygging av VTE hos klinisk syke pasienter	3997	10 mg	39 dager
Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall	6790	Dag 1-21: 30 mg Dag 22 osv.: 20 mg Etter minst 6 måneder: 10 mg eller 20 mg	21 måneder
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos nyfødte født på termin, og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	329	Dose justert etter kroppsvekt for å oppnå en tilsvarende eksponering som det som er observert hos	12 måneder

Indikasjon	Antall pasienter*	Total døgndose	Maksimal behandlings-varighet
		voksne behandlet for DVT med 20 mg rivaroksaban én gang daglig	
Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	7750	20 mg	41 måneder
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	10 225	Henholdsvis 5 mg eller 10 mg administrert samtidig med enten ASA (acetylsalisylsyre) eller ASA pluss klopidogrel eller tiklopidin	31 måneder
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom	18 244	5 mg administrert samtidig med ASA eller 10 mg alene	47 måneder
	3256**	5 mg administrert samtidig med ASA	42 måneder

* Pasienter som er eksponert for minst én dose rivaroksaban

** Fra VOYAGER PAD-studien

Bivirkningene som ble hyppigst rapportert hos pasienter som fikk rivaroksaban var blødninger (tabell 4) (se også pkt. 4.4 og "Beskrivelse av enkelte bivirkninger" nedenfor). Av blødningene som ble hyppigst rapportert var epistaksis (4,5 %) og blødning i gastrointestinaltraktus (3,8 %).

Tabell 4: Frekvens av episoder med blødning* og anemi hos pasienter eksponert for rivaroksaban på tvers av de fullførte fase III-studiene med voksne og pediatriske pasienter

Indikasjon	Enhver blødning	Anemi
Forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi	6,8 % av pasientene	5,9 % av pasientene
Forebygging av VTE hos klinisk syke pasienter	12,6 % av pasientene	2,1 % av pasientene
Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall	23 % av pasientene	1,6 % av pasientene
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos nyfødte født på termin, og barn under 18 år etter oppstart av standard antikoagulasjonsbehandling	39,5 % av pasientene	4,6 % av pasientene
Forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer	28 per 100 pasientår	2,5 per 100 pasientår
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom	22 per 100 pasientår	1,4 per 100 pasientår
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom	6,7 per 100 pasientår	0,15 per 100 pasientår**
	8,38 per 100 pasientår[#]	0,74 per 100 pasientår***[#]

* For alle rivaroksabanstudiene ble alle blødningsepisoder registrert, rapportert og vurdert.

** I COMPASS-studien er det en lav forekomst av anemi, fordi det er brukt en selektiv tilnærming til registrering av bivirkninger.
*** En selektiv tilnærming til bivirkningsregistrering ble brukt
# Fra VOYAGER PAD-studien

Bivirkninger i tabellform
Frekvensene for bivirkningene som er rapportert med Xarelto hos voksne og pediatriske pasienter, er oppsummert i tabell 5 etter organklassesystem (MedDRA) og etter frekvens.

Frekvenser er definert som:
Svært vanlige (≥1/10)
Vanlige (≥1/100 til <1/10)
Mindre vanlige (≥1/1000 til <1/100)
Sjeldne (≥1/10 000 til <1/1000)
Svært sjeldne (<1/10 000)
Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Tabell 5: Alle bivirkninger rapportert hos voksne pasienter i kliniske fase III-studier eller under bruk etter markedsføring* og i to fase II-studier og to fase III-studier med pediatriske pasienter

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Sykdommer i blod og lymfatiske organer				
Anemi (inkl. respektive laboratorieparametere)	Trombocytose (inkl. økt blodplatetall)[A], trombocytopeni			
Forstyrrelser i immunsystemet				
	Allergisk reaksjon, allergisk dermatitt, angioødem og allergisk ødem		Anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk	
Nevrologiske sykdommer				
Svimmelhet, hodepine	Cerebral og intrakraniell blødning, synkope			
Øyesykdommer				
Øyeblødninger (inkl. konjunktival blødning)				
Hjertesykdommer				
	Takykardi			
Karsykdommer				
Hypotensjon, hematom				
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum				
Epistaksis, hemoptyse			Eosinofil pneumoni	

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Gastrointestinale sykdommer				
Gingival blødning, blødning i gastrointestinaltraktus (inkl. rektal blødning), gastrointestinale og abdominale smerter, dyspepsi, kvalme, obstipasjon[A], diaré, oppkast[A]	Munntørrhet			
Sykdommer i lever og galleveier				
Forhøyede transaminaser	Nedsatt leverfunksjon, forhøyet bilirubin, forhøyet alkalisk fosfatase i blodet[A], forhøyet GGT[A]	Gulsott, forhøyet konjugert bilirubin, (med eller uten samtidig forhøyet ALAT), kolestase, hepatitt (inkludert hepatocellulær skade)		
Hud- og underhudssykdommer				
Pruritus (inkl. mindre vanlige tilfeller av generalisert pruritus), utslett, ekkymose, kutan og subkutan blødning	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse DRESS-syndrom	
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett				
Smerter i ekstremiteter[A]	Hemartrose	Muskelblødning		Kompartmentsyndrom sekundært til en blødning
Sykdommer i nyre og urinveier				
Blødninger i urogenitaltraktus (inkl. hematuri og menoragi[B]), nedsatt nyrefunksjon (inkl. forhøyet kreatinin i blod, forhøyet urea i blod)				Nyresvikt/akutt nyresvikt sekundært til en blødning som er tilstrekkelig til å forårsake hypoperfusjon, antikoagulantrelatert nefropati
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet				
Feber[A], perifert ødem, nedsatt generell styrke og energi (inkl. fatigue, asteni)	Uvelhet (inkl. sykdomsfølelse)	Lokalt ødem[A]		
Undersøkelser				
	Forhøyet LDH[A], forhøyet lipase[A], forhøyet amylase[A]			
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer				

Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne	Svært sjeldne	Ikke kjent
Blødning etter inngrep (inkl. postoperativ anemi og blødning fra sår), kontusjon, sårsekresjon[A]		Vaskulær pseudoaneurisme[C]		

A: Observert ved forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi
B: Observert som svært vanlig ved behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall hos kvinner <55 år
C: Observert som mindre vanlig ved forebygging av aterotrombotiske hendelser hos pasienter etter akutt koronarsyndrom (etter perkutan koronarintervensjon)
* En forhåndsspesifisert selektiv tilnærming til bivirkningsregistreringen ble brukt i utvalgte fase III-studier. Forekomsten av bivirkninger økte ikke og ingen nye bivirkninger ble identifisert etter analyse av disse studiene.

Beskrivelse av enkelte bivirkninger
På grunn den farmakologiske virkningsmekanismen kan bruk av Xarelto være forbundet med økt risiko for skjult eller synlig blødning fra alt vev eller organer, noe som kan føre til posthemorragisk anemi. Tegn, symptomer og alvorlighetsgrad (inkludert dødelig utgang) vil variere ut fra lokalisering, grad eller omfang av blødningen og/eller anemien (se pkt. 4.9 "Behandling av blødninger"). I de kliniske studiene var blødninger i slimhinner (dvs. epistaksis, gingival-, gastrointestinal-, og urogenitalblødninger, inkludert unormale vaginalblødninger eller økte menstruasjonsblødninger) og anemi hyppigere ved langtidsbehandling med rivaroksaban enn ved VKA-behandling. I tillegg til egnet klinisk overvåking kan derfor laboratorietesting av hemoglobin/hematokrit være nyttig for å oppdage skjulte blødninger og fastslå klinisk relevans av synlige blødninger, der dette anses som hensiktsmessig. Blødningsrisikoen kan være økt hos visse pasientgrupper, f.eks. pasienter med ukontrollert alvorlig arteriell hypertensjon og/eller ved samtidig behandling som påvirker hemostasen (se pkt 4.4 "Blødningsrisiko"). Menstruasjonsblødninger kan øke og/eller bli forlenget. Blødningskomplikasjoner kan manifesteres som svakhet, blekhet, svimmelhet, hodepine eller uforklarlig hevelse, dyspné og uforklarlig sjokk. I noen tilfeller er symptomer på hjerteiskemi som brystsmerter eller angina pectoris observert som en konsekvens av anemi.
Kjente komplikasjoner sekundært til alvorlig blødning, slik som kompartmentsyndrom og nyresvikt pga. hypoperfusjon, eller antikoagulantrelatert nefropati er rapportert for Xarelto. Det må derfor tas hensyn til muligheten for blødning ved evaluering av tilstanden til enhver antikoagulert pasient.

Pediatriske pasienter
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE
Sikkerhetsvurderingen hos barn og ungdom er basert på sikkerhetsdata fra to åpne fase II-studier og én åpen fase III-studie med aktive kontroller hos pediatriske pasienter i alderen nyfødt til under 18 år.
Sikkerhetsfunnene var generelt sett tilsvarende for rivaroksaban og komparatoren i de forskjellige pediatriske aldersgruppene. Totalt var sikkerhetsprofilen hos de 412 barna og ungdommene som ble behandlet med rivaroksaban, tilsvarende den som ble observert hos den voksne populasjonen og samsvarende på tvers av aldersundergruppene, selv om vurderingen er begrenset av det lave antallet pasienter.
Hos pediatriske pasienter ble hodepine (svært vanlig, 16,7 %), feber (svært vanlig, 11,7 %), epistaksis (svært vanlig, 11,2 %), oppkast (svært vanlig, 10,7 %), takykardi (vanlig, 1,5 %), økning i bilirubin (vanlig, 1,5 %) og økt konjugert bilirubin (mindre vanlig, 0,7 %) rapportert oftere enn hos voksne. Som med den voksne populasjonen ble menoragi observert hos 6,6 % (vanlig) av jenter etter menarke. Trombocytopeni som observert etter markedsføring i den voksne populasjonen, var vanlig (4,6 %) i kliniske studier med pediatriske pasienter. Bivirkningene hos pediatriske pasienter var hovedsakelig av mild til moderat alvorlighetsgrad.

Melding av mistenkte bivirkninger
Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Hos voksne er sjeldne tilfeller av overdoser opptil 1960 mg rapportert. I tilfeller av overdosering skal pasienten overvåkes nøye for blødningskomplikasjoner eller andre bivirkninger (se pkt. «Behandling av blødninger»). Tilgjengelige data om barn er begrenset. Pga. begrenset absorpsjon forventes maksimal effekt og ingen ytterligere økning i gjennomsnittlig plasmaeksponering ved supraterapeutiske doser på 50 mg rivaroksaban eller høyere hos voksne, men det finnes ingen tilgjengelige data ved supraterapeutiske doser hos barn.
Et spesifikt reverseringsmiddel som motvirker rivaroksabans farmakodynamiske effekter er ikke fastslått hos barn.
Bruk av medisinsk kull for å redusere absorpsjonen ved overdosering med rivaroksaban kan overveies. På grunn av den høye graden av plasmaproteinbinding er rivaroksaban antagelig ikke dialyserbart.

Behandling av blødninger
Dersom en blødningskomplikasjon oppstår hos en pasient som får rivaroksaban, skal neste administrering av rivaroksaban utsettes eller behandlingen seponeres, etter behov. Rivaroksaban har en halveringstid på ca. 5-13 timer hos voksne. Halveringstiden hos barn estimert ved hjelp av farmakokinetisk populasjons (popPK)-modellering er kortere (se pkt. 5.2). Behandling skal tilpasses individuelt ut fra alvorlighetsgrad og lokalisering av blødningen. Egnet symptomatisk behandling kan brukes ved behov, f.eks. mekanisk kompresjon (f.eks. ved alvorlig epistaksis), kirurgiske prosedyrer for blødningskontroll, væskebehandling og hemodynamisk støtte, blodprodukter (pakkede røde blodceller eller ferskfrosset plasma, avhengig av anemi eller koagulopati) eller blodplater.
Hvis blødningen ikke kan kontrolleres med tiltakene nevnt ovenfor bør administrering av et spesifikt prokoagulant vurderes, som f.eks. protrombinkomplekskonsentrat (PCC), aktivert protrombinkomplekskonsentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa). Det er imidlertid svært lite klinisk erfaring med bruk av disse legemidlene hos voksne og hos barn som får rivaroksaban (se pkt. 5.1).

Protaminsulfat og vitamin K forventes ikke å påvirke rivaroksabans antikoagulerende aktivitet. Det er begrenset erfaring med traneksamsyre og ingen erfaring med aminokapronsyre og aprotinin hos voksne som får rivaroksaban. Det er ingen erfaring med bruk av disse midlene hos barn som får rivaroksaban. Det er verken vitenskapelig rasjonale for nytten av eller erfaring med bruk av det systemiske hemostatikumet desmopressin hos personer som får rivaroksaban.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antitrombotiske midler, direkte faktor Xa-hemmere, ATC-kode: B01AF01

Virkningsmekanisme
Rivaroksaban er en svært selektiv direkte faktor Xa-hemmer med oral biotilgjengelighet. Hemming av faktor Xa blokkerer den indre og ytre reaksjonsvei i blodkoagulasjonskaskaden, og hemmer både dannelsen av trombin og utviklingen av tromber. Rivaroksaban hemmer ikke trombin (aktivert faktor II), og ingen effekt på blodplater er påvist.

Farmakodynamiske effekter
Hos mennesker er det observert en doseavhengig hemming av faktor Xa-aktiviteten. Protrombintid (PT) påvirkes doseavhengig av rivaroksaban nøye korrelert til plasmakonsentrasjoner (r-verdi = 0,98) når Neoplastin reagens brukes til analysen. Andre reagenser vil gi annet resultat. PT skal avleses i løpet av sekunder, fordi INR kun er kalibrert og validert for kumariner, og ikke kan brukes til andre antikoagulantia. Hos pasienter som får rivaroksaban til behandling av DVT og LE samt forebygging av tilbakefall er 5/95-persentilene for PT (Neoplastin) 2-4 timer etter tablettinntak (dvs. på tidspunktet for maksimal effekt) for 15 mg rivaroksaban to ganger daglig i området 17-32 sekunder og for 20 mg rivaroksaban én gang daglig 15-30 sekunder. Ved bunnkonsentrasjon (C_{trough}) (8-16 timer etter tablettinntak) er 5/95-persentilene for

15 mg to ganger daglig i området 14-24 sekunder og for 20 mg én gang daglig (18-30 timer etter tablettinntak) 13-20 sekunder.
Hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer som får rivaroksaban til forebygging av slag og systemisk emboli er 5/95-persentilene for PT (Neoplastin) 1-4 timer etter tablettinntak (dvs. på tidspunktet for maksimal effekt) hos pasienter behandlet med 20 mg én gang daglig i området 14-40 sekunder og hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon behandlet med 15 mg én gang daglig 10-50 sekunder. Ved "trough" (16-36 timer etter tablettinntak) er 5/95-persentilene hos pasienter behandlet med 20 mg én gang daglig i området 12-26 sekunder og hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon behandlet med 15 mg én gang daglig 12-26 sekunder.
I en klinisk farmakologisk studie ble farmakodynamikken ved reversering av rivaroksaban undersøkt hos friske frivillige voksne (n = 22) ved å vurdere effektene av enkeltdoser (50 IE/kg) av to ulike typer PCC, en PCC med 3 faktorer (faktorene II, IX og X) og en PCC med 4 faktorer (faktorene II, VII, IX og X). PCC med 3 faktorer reduserte gjennomsnittlig PT-verdier for Neoplastin med ca. 1,0 sekund i løpet av 30 minutter, sammenlignet med en reduksjon på ca. 3,5 sekunder for PCC med 4 faktorer. I motsetning til dette hadde PCC med 3 faktorer en større og raskere total effekt på reversering av endringene i dannelsen av endogent trombin, sammenlignet med PCC med 4 faktorer (se pkt. 4.9).
Aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) og HepTest er også doseavhengig forlenget, men anbefales imidlertid ikke til vurdering av den farmakodynamiske effekten av rivaroksaban. Koagulasjonsparametere trenger ikke overvåkes som klinisk rutine under behandling med rivaroksaban. Dersom klinisk indisert kan imidlertid rivaroksabannivåer måles ved hjelp av kalibrerte kvantitative anti-faktor Xa-tester (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon
PT (Neoplastin reagens), aPTT og anti-Xa-analyse (med en kalibrert kvantitativ test) viser en nær korrelasjon til plasmakonsentrasjoner hos barn. Korrelasjonen mellom anti-Xa til plasmakonsentrasjoner er lineær med et stigningstall på nær 1. Individuelle avvik med høyere eller lavere anti-Xa-verdier sammenlignet med de korresponderende plasmakonsentrasjonene kan forekomme. Det er ikke nødvendig å overvåke koagulasjonsparameterne rutinemessig under klinisk behandling med rivaroksaban. Hvis det er klinisk indisert, kan imidlertid rivaroksabankonsentrasjoner måles ved hjelp av kalibrerte, kvantitative anti-Faktor Xa-tester i mikrogram/l (se tabell 8 i pkt. 5.2 for variasjonsbredder av observerte rivaroksabanplasmakonsentrasjoner hos barn). Nedre grense for kvantifisering må tas med i betraktningen når anti-Xa-testen brukes for å kvantifisere plasmakonsentrasjonene av rivaroksaban hos barn. En terskelverdi for effekt- eller sikkerhetshendelser har ikke blitt fastslått.

Klinisk effekt og sikkerhet
Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos pediatriske pasienter
Totalt 727 barn med bekreftet akutt VTE, der 528 fikk rivaroksaban, ble studert i 6 åpne, pediatriske multisenterstudier. Kroppsvektjustert dosering hos pasienter fra nyfødt til under 18 år resulterte i rivaroksabaneksponering tilsvarende det som ble observert hos voksne DVT-pasienter behandlet med rivaroksaban 20 mg én gang daglig, som bekreftet i fase III-studien (se pkt. 5.2).

EINSTEIN Junior fase III-studien var en randomisert, aktiv-kontrollert, åpen multisenter klinisk studie med 500 pediatriske pasienter (i alderen nyfødt til < 18 år) med bekreftet akutt VTE. Det var 276 barn i alderen 12 til < 18 år, 101 barn i alderen 6 til < 12 år, 69 barn i alderen 2 til < 6 år og 54 barn i alderen < 2 år.

Indeks VTE ble klassifisert som enten sentralt venekateter-relatert VTE (CVC-VTE: 90/335 pasienter i rivaroksabangruppen, 37/165 pasienter i sammenligningsgruppen), cerebral vene- og sinusvenetrombose (CVST: 74/335 pasienter i rivaroksabangruppen, 43/165 pasienter i sammenligningsgruppen) og alle andre, inkludert DVT og LE (ikke-CVC-VTE: 171/335 pasienter i rivaroksabangruppen, 85/165 pasienter i sammenligningsgruppen). Den vanligste presentasjonen av indekstrombose hos barn i alderen 12 til < 18 år var ikke-CVC-VTE hos 211 (76,4 %); hos barn i alderen 6 til < 12 år og alderen 2 til < 6 år var CVST hos henholdsvis 48 (47,5 %) og 35 (50,7 %); og hos barn i alderen < 2 år var CVC-VTE hos 37 (68,5 %). Det var ingen barn < 6 måneder med CVST i rivaroksabangruppen. 22 av pasientene med CVST hadde infeksjon i sentralnervesystemet (13 pasienter i rivaroksabangruppen og 9 pasienter i sammenligningsgruppen).

VTE ble utløst av vedvarende, forbigående eller både vedvarende og forbigående risikofaktorer hos 438 (87,6 %) barn.

Pasienter som fikk initiell behandling med terapeutiske doser av UFH, LMWH eller fondaparinuks i minst 5 dager og ble randomisert 2:1 til å motta enten kroppsvektjusterte doser av rivaroksaban eller komparatorgruppe (hepariner, VKA) for en hovedstudiebehandlingsperiode på 3 måneder (1 måned for barn < 2 år med CVC-VTE). Ved slutten av hovedstudiebehandlingsperioden ble bildediagnostikken som ble tatt ved baseline, gjentatt, hvis det var klinisk mulig. Studiebehandlingen kunne stoppes på dette tidspunktet eller fortsettes i opptil totalt 12 måneder (opptil 3 måneder for barn < 2 år med CVC-VTE) i henhold til legens skjønn.

Det primære endepunktet for effekt var symptomatisk tilbakevendende VTE. Det primære endepunktet for sikkerhet var sammensetningen av alvorlig blødning og klinisk relevant ikke-alvorlig blødning (CRNMB – Clinically Relevant Non-Major Bleeding). Alle effekt- og sikkerhetsutfall ble vurdert av en uavhengig komité blindet for behandlingstildeling. Effekt- og sikkerhetsresultater vises i tabell 6 og 7 nedenfor.

Tilbakevendende VTE-er forekom i rivaroksabangruppen hos 4 av 335 pasienter og i sammenligningsgruppen hos 5 av 165 pasienter. Sammensetningen av alvorlige blødninger og CRNMB ble rapportert hos 10 av 329 pasienter (3 %) behandlet med rivaroksaban og hos 3 av 162 pasienter (1,9 %) behandlet med komparator. Samlet klinisk fordel (symptomatisk tilbakevendende VTE pluss alvorlige blødningsepisoder) ble rapportert i rivaroksabangruppen hos 4 av 335 pasienter og i sammenligningsgruppen hos 7 av 165 pasienter. Normalisering av trombebyrden ved gjentatt avbildning forekom hos 128 av 335 pasienter ved rivaroksabanbehandling og hos 43 av 165 pasienter i sammenligningsgruppen. Disse funnene var generelt sett tilsvarende mellom aldersgruppene. Det var 119 (36,2 %) barn som fikk behandlingsrelaterte blødninger i rivaroksabangruppen og 45 (27,8 %) barn i sammenligningsgruppen.

Tabell 6: Effektresultater ved slutten av hovedbehandlingsperioden

Hendelse	**Rivaroksaban N=335***	**Komparator N=165***
Tilbakevendende VTE (primært endepunkt for effekt)	4 (1,2 %; 95 % KI 0,4-3,0 %)	5 (3,0 %; 95 % KI 1,2-6,6 %)
Sammensetning: Symptomatisk tilbakevendende VTE + asymptomatisk forverring på gjentatt avbildning	5 (1,5 %; 95 % KI 0,6-3,4 %)	6 (3,6 %; 95 % KI 1,6-7,6 %)
Sammensetning: Symptomatisk tilbakevendende VTE + asymptomatisk forverring + ingen forandring på gjentatt avbildning	21 (6,3 %; 95 % KI 4,0-9,2 %)	19 (11,5 %; 95 % KI 7,3-17,4 %)
Normalisering på gjentatt avbildning	128 (38,2 %; 95 % KI 33,0-43,5 %)	43 (26,1 %; 95 % KI 19,8-33,0 %)
Sammensetning: Symptomatisk tilbakevendende VTE + alvorlig blødning (samlet klinisk fordel)	4 (1,2 %; 95 % KI 0,4-3,0 %)	7 (4,2 %; 95 % KI 2,0-8,4 %)
Dødelig eller ikke-dødelig lungeemboli	1 (0,3 %; 95 % KI 0,0-1,6 %)	1 (0,6 %; 95 % KI 0,0-3,1 %)

*FAS= fullstendig analysesett, alle barn som ble randomisert

Tabell 7: Sikkerhetsresultater ved slutten av hovedbehandlingsperioden

	Rivaroksaban N=329*	**Komparator N=162)***
Sammensetning: Alvorlig blødning + CRNMB (primært sikkerhetsutfall)	10 (3,0 %; 95 % KI 1,6-5,5 %)	3 (1,9 %; 95 % KI 0,5-5,3 %)
Alvorlig blødning	0 (0,0 %; 95 % KI 0,0-1,1 %)	2 (1,2 %; 95 % KI 0,2-4,3 %)
Alle behandlingsrelaterte blødninger	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

*SAF= sikkerhetsanalysesett, alle barn som ble randomisert og fikk minst 1 dose av studielegemidlet

Effekt- og sikkerhetsprofilen til rivaroksaban var hovedsakelig tilsvarende for den pediatriske populasjonen med VTE og den voksne populasjonen med DVT/LE. Andelen forsøkspersoner med alle typer blødninger var imidlertidig høyere i den pediatriske populasjonen med VTE sammenlignet med den voksne populasjonen med DVT/LE.

Tromboprofylakse hos pediatriske pasienter med medfødt hjertesykdom etter Fontan-prosedyren
Effekt og sikkerhet av rivaroksaban for tromboprofylakse hos 110 pediatriske pasienter med medfødt hjertesykdom som har gjennomgått Fontan-prosedyren innen 4 måneder før innmelding ble evaluert i en prospektiv, åpen, 2-delt (del B aktiv-kontrollert) studie (UNIVERSE) hvor rivaroksaban ble brukt til tromboprofylakse i 12 måneder sammenlignet med acetylsalisylsyre hos barn i alderen 2 til 8 år med enkeltventrikkelfysiologi som hadde gjennomgått Fontan-prosedyren. Pasientene fikk enten kroppsvektjusterte doser av rivaroksaban ([n=76], eksponeringer for å matche den 10 mg daglige dosen hos voksne) eller acetylsalisylsyre ([n=34] ca. 5 mg/kg). Doseringen undersøkt i UNIVERSE for tromboprofylakse var dermed lavere og kan ikke utledes fra den godkjente pediatriske dosen for behandling av VTE.
Få tromboemboliske hendelser ble observert i UNIVERSE-studien (rivaroksaban-gruppe (1 [1,6 %]) vs acetylsalisylsyregruppe (3 [8,8 %]) og mengden av blødningshendelser var lik mellom studiearmene med 5 (7,8 %) klinisk relevante blødninger (inkludert 1 større) i rivaroksaban-gruppen versus 3 (8,8 %, hvorav ingen større) i acetylsalisylsyregruppen.

Pasienter med høy risiko for trippel-positiv antifosfolipidsyndrom
I en forskerfinansiert, randomisert, åpen, multisenterstudie med blindet endepunktsvurdering, ble rivaroksaban sammenlignet med warfarin hos pasienter med tidligere trombose, diagnostisert med antifosfolipidsyndrom og med høy risiko for tromboemboliske hendelser (positive for alle 3 antifosfolipidtester: lupus antikoagulant, antikardiolipin antistoffer, og anti-beta 2-glykoprotein I antistoffer). Studien ble avsluttet tidlig etter registrering av 120 pasienter, som følge av overflødige hendelser hos pasientene i rivaroksaban-armen. Gjennomsnittlig oppfølgingstid var 569 dager. 59 pasienter var randomisert til 20 mg rivaroksaban (15 mg hos pasienter med kreatinin clearance (CrCl) <50 ml/min) og 61 pasienter til warfarin (INR 2,0-3,0). Tromboemboliske hendelser forekom hos 12% av pasientene randomisert til rivaroksaban (4 iskemiske slag og 3 hjerteinfarkt). Ingen hendelser var rapportert hos pasienter randomisert til warfarin. Alvorlige blødninger oppstod hos 4 pasienter (7 %) i rivaroksabangruppen og hos 2 pasienter (3 %) i warfaringruppen.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon
Følgende informasjon er basert på data innhentet hos voksne.
Rivaroksaban absorberes raskt med maksimumskonsentrasjoner (C_{max}) 2-4 timer etter tablettinntak.
Oral absorpsjon av rivaroksaban er nesten fullstendig og oral biotilgjengelighet er høy (80-100 %) for tablettdosen på 2,5 mg og 10 mg, uavhengig av om dosen tas på fastende eller ikke-fastende mage.
Pga. redusert absorpsjonsgrad er oral biotilgjengelighet 66 % for 20 mg tabletten i fastende tilstand. Når rivaroksaban 20 mg tabletter tas sammen med mat, er det sett en økning i gjennomsnittlig AUC på 39 %, sammenlignet med tablettinntak i fastende tilstand. Dette indikerer en nesten fullstendig absorpsjon og høy oral biotilgjengelighet.

Rivaroksabans farmakokinetikk er nærmest lineær opp til ca. 15 mg én gang daglig i fastende tilstand. I mett tilstand viste rivaroksaban 10 mg, 15 mg og 20 mg tabletter doseproposjonalitet. Ved høyere doser rivaroksaban vises en oppløsningsbegrenset absorpsjon med nedsatt biotilgjengelighet og redusert absorpsjonshastighet ved økt dose.
Bioekvivalens ble demonstrert for granulat for mikstur, suspensjon sammenlignet med den markedsførte tabletten på 10 mg i fastende tilstand samt for 20 mg dose i ikke-fastende tilstand.
Variasjonen i rivaroksabans farmakokinetikk er moderat med interindividuell variasjon (CV %) i området 30-40 %.
Absorpsjon av rivaroksaban er avhengig av hvor i gastrointestinaltrakten det frigjøres. Sammenlignet med tabletter sees en reduksjon i AUC og C_{max} på henholdsvis 29 % og 56 % når rivaroksaban granulat frigjøres i proksimal tynntarm. Eksponeringen er ytterligere redusert når rivaroksaban frigjøres i distal tynntarm eller i oppadstigende tykktarm. Administrering av rivaroksaban utenfor magesekken bør derfor unngås da dette kan føre til redusert absorpsjon og tilsvarende redusert eksponering for rivaroksaban.
Biotilgjengelighet (AUC og C_{max}) for 20 mg rivaroksaban administrert oralt som en hel tablett er tilsvarende som for en knust tablett blandet i eplepuré, eller løst opp i vann og administrert via magesonde etterfulgt av et flytende måltid. Ut fra den forutsigbare, doseproposjonale farmakokinetiske profilen for rivaroksaban gjelder sannsynligvis resultatene for biotilgjengelighet i denne studien også for lavere rivaroksabandoser.

Pediatrisk populasjon
Barn som fikk rivaroksaban-tablett eller mikstur under eller rett etter amming eller matinntak og med en vanlig porsjon væske for å sikre pålitelig dosering hos barn. Som hos voksne absorberes rivaroksaban raskt etter oral administrering som tablett eller granulat til mikstur som suspensjon hos barn. Det ble ikke observert noen forskjell i absorpsjonsraten eller omfanget av absorpsjonen mellom tablett og granulat til mikstur som suspensjon. Det finnes ingen tilgjengelige PK-data etter intravenøs administrering til barn slik at den absolutte biotilgjengeligheten av rivaroksaban hos barn er ukjent. En reduksjon i den relative biotilgjengeligheten for økende doser (i mg/kg kroppsvekt) ble funnet, noe som antyder absorpsjonsbegrensninger for høyere doser, også ved inntak sammen med mat.
rivaroksaban mikstur, suspensjon bør tas ved amming eller sammen med mat (se pkt. 4.2).

Distribusjon
Bindingen til plasmaproteiner hos voksne er høy, ca. 92-95 %, der det meste er bundet til serumalbumin. Distribusjonsvolumet er moderat, V_{ss} er ca. 50 liter.

Pediatrisk populasjon
In vitro data indikerer ikke relevante forskjeller i proteinbindingen av rivaroksaban i plasma hos barn på tvers av forskjellige aldersgrupper sammenlignet med voksne. Det finnes ingen tilgjengelige PK-data etter intravenøs administrering av rivaroksaban hos barn. V_{ss} estimert via populasjonsbasert PK-modellering hos barn (i alderen 0 til < 18 år) etter oral administrering av rivaroksaban, er avhengig av kroppsvekt og kan beskrives med en allometrisk funksjon, med et gjennomsnitt på 113 liter for en forsøksperson med en kroppsvekt på 82,8 kg.

Biotransformasjon og eliminasjon
Hos voksne gjennomgår ca. 2/3 av rivaroksabandosen metabolsk nedbrytning, der halvparten utskilles renalt og den andre halvparten utskilles via fæces. Den siste 1/3 av administrert dose gjennomgår direkte renal utskillelse i form av uforandret virkestoff i urinen, hovedsakelig via aktiv renal sekresjon.
Rivaroksaban metaboliseres via CYP3A4, CYP2J2 og CYP-uavhengige mekanismer. Oksidativ nedbryting av morfolinondelen og hydrolyse av amidbindingene er de viktigste biotransformasjonsstedene. Basert på *in vitro*-undersøkelser er rivaroksaban et substrat for transportproteinene P-gp (P-glykoprotein) og Bcrp (brystkreftresistensprotein).
Uforandret rivaroksaban er den viktigste komponenten i humant plasma, uten hovedmetabolitter eller aktive sirkulerende metabolitter til stede. Med en systemisk clearance på ca. 10 liter/time kan rivaroksaban klassifiseres som en forbindelse med lav clearance. Etter intravenøs tilførsel av en 1 mg dose er eliminasjonshalveringstiden ca. 4,5 timer. Etter oral tilførsel blir eliminasjonen begrenset av absorpsjonshastigheten. Eliminasjon av rivaroksaban fra plasma skjer med en terminal halveringstid på 5-9 timer hos unge personer og med en terminal halveringstid på 11–13 timer hos eldre.

Pediatrisk populasjon
Det finnes ingen tilgjengelige metabolismedata som gjelder spesifikt for barn. Det finnes ingen tilgjengelige PK-data etter intravenøs administrering av rivaroksaban til barn. Clearance estimert via populasjonsbasert PK-modellering hos barn (i alderen 0 til < 18 år) etter oral administrering av rivaroksaban, er avhengig av kroppsvekt og kan beskrives med en allometrisk funksjon, med et gjennomsnitt på 8 liter/time for en forsøksperson med en kroppsvekt på 82,8 kg. De geometriske gjennomsnittsverdiene for halveringstid for distribusjon ($t_{1/2}$) estimert via populasjonsbasert PK-modellering reduseres ved synkende alder og gikk fra 4,2 timer hos ungdom til ca. 3 timer hos barn i alderen 2–12 år ned til henholdsvis 1,9 og 1,6 timer hos barn i alderen 0,5–< 2 år og under 0,5 år.

Spesielle populasjoner
Nedsatt leverfunksjon
Ingen kliniske data er tilgjengelig hos barn med nedsatt leverfunksjon. Hos cirrhotiske voksne med lett nedsatt leverfunksjon (klassifisert som Child Pugh A) var det kun mindre endringer i rivaroksabans farmakokinetikk (gjennomsnittlig økning i rivaroksabans AUC på 1,2 ganger). Dette var nesten sammenlignbart med den friske kontrollgruppen. Hos cirrhotiske pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (klassifisert som Child Pugh B), var det en signifikant økning i rivaroksabans gjennomsnittlige AUC på 2,3 ganger sammenlignet med friske frivillige. AUC for ubundet rivaroksaban var økt 2,6 ganger. Disse pasientene hadde også redusert renal utskillelse av rivaroksaban, tilsvarende som hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Det foreligger ingen data fra pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Hemmingen av faktor Xa-aktivitet var økt med en faktor på 2,6 hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon sammenlignet med friske frivillige. Forlengelse av PT var økt på lignende måte med en faktor på 2,1. Pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon var mer følsomme for rivaroksaban, noe som resulterte i en brattere kurve i forholdet PK/PD mellom konsentrasjon og PT.
Rivaroksaban er kontraindisert hos pasienter med leversykdom med mulig koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkludert cirrhotiske pasienter med Child Pugh B og C) (se pkt. 4.3).

Nedsatt nyrefunksjon
Ingen kliniske data er tilgjengelige hos barn som er 1 år eller eldre med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (glomerulær filtrasjonsrate <50 ml/minutt/1,73 m^2) eller hos barn som er yngre enn 1 år med serumkreatininresultater over 97,5-prosentil (se pkt. 4.4).
Hos barn var det en økning i rivaroksabannivået som korrelerte med den nedsatte nyrefunksjonen målt ved kreatininclearance. Hos personer med lett (kreatininclearance 50-80 ml/minutt), moderat (kreatininclearance 30-49 ml/minutt) og alvorlig (kreatininclearance 15-29 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon var plasmakonsentrasjonene av rivaroksaban (AUC) økt henholdsvis 1,4, 1,5 og 1,6 ganger. Tilsvarende økninger i farmakodynamiske effekter var mer uttalte. Ved lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon var den generelle hemmingen av faktor Xa-aktivitet økt med en faktor på henholdsvis 1,5, 1,9 og 2,0 sammenlignet med friske frivillige. Forlengelsen av PT var tilsvarende økt med en faktor på henholdsvis 1,3, 2,2 og 2,4. Det foreligger ingen data fra pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt.
På grunn av den høye plasmaproteinbindingen er rivaroksaban antagelig ikke dialyserbart.

Kjønn
Hos voksne var det ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikk og farmakodynamikk mellom mannlige og kvinnelige pasienter. En eksplorativ analyse avdekket ikke relevante forskjeller i rivaroksabaneksponering mellom gutte- og jentebarn.

Forskjellige vektkategorier
Hos voksne påvirket svært høy eller svært lav kroppsvekt (<50 kg eller >120 kg) bare i liten grad plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban (under 25 %). Hos barn er dosering av rivaroksaban basert på kroppsvekt. En eksplorativ analyse avdekket ikke relevant påvirkning ved undervekt eller fedme på rivaroksabaneksponering hos barn.

Interetniske forskjeller
Hos voksne er det ikke sett klinisk relevante interetniske forskjeller mellom hvite, afroamerikanere, latinamerikanske, japanske eller kinesiske pasienter når det gjelder rivaroksabans farmakokinetikk og farmakodynamikk.

En eksplorativ analyse avdekket ikke relevante interetniske forskjeller i rivaroksabaneksponering mellom japanske, kinesiske eller asiatiske barn utenfor Japan og Kina sammenlignet med den respektive totale pediatriske populasjonen.

Farmakokinetiske data hos pasienter
Hos pediatriske pasienter med akutt VTE som fikk kroppsvektjustert rivaroksaban som førte til en eksponering tilsvarende voksne DVT-pasienter som mottok en daglig dose på 20 mg, er de geometriske gjennomsnittskonsentrasjonene (90 % intervall) ved intervaller mellom prøvetakingstidspunktene som tilsvarer cirka maksimums- og minimumskonsentrasjoner i doseringsintervallet, oppsummert i tabell 8.

Tabell 8: Statistikk, oppsummering (geometrisk gjennomsnitt (90 % intervall)) for steady-state plasmakonsentrasjoner (mikrogram/liter) av rivaroksaban etter doseringsregime og alder

Tidsintervaller								
o.d	**N**	**12–< 18 år**	**N**	**6–< 12 år**				
2,5–4 timer etter dosering	171	241,5 (105–484)	24	229,7 (91,5–777)				
20–24 timer etter dosering	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**		
2,5–4 timer etter dosering	36	145,4 (46,0–343)	38	171,8 (70,7–438)	2	n.c.		
10–16 timer etter dosering	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**
0,5–3 timer etter dosering	5	164,7 (108–283)	25	111,2 (22,9–320)	13	114,3 (22,9–346)	12	108,0 (19,2–320)
7–8 timer etter dosering	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 daglig (once daily), b.i.d. = to ganger daglig, t.i.d. = tre ganger daglig, n.c. = ikke beregnet (not calculated)
Verdier under nedre grense for kvantifisering (LLOQ) ble erstattet med 1/2 nedre LLOQ for statistiske beregninger (LLOQ = 0,5 mikrogram/liter).

Forholdet farmakokinetikk/farmakodynamikk
Det farmakokinetiske/farmakodynamiske (PK/PD) forholdet mellom rivaroksabans plasmakonsentrasjon og ulike farmakodynamiske endepunkter (faktor Xa-hemming, PT, aPTT, HepTest) har vært undersøkt etter administrering av ulike doser (5-30 mg to ganger daglig). Forholdet mellom rivaroksabankonsentrasjonen og faktor Xa-aktiviteten ble best beskrevet ved en E_{max}-modell. For PT beskrev vanligvis den lineære modellen dataene bedre. Avhengig av hvilke PT-reagenser som ble benyttet, varierte hellingsgraden betydelig. Når Neoplastin PT ble brukt var baseline for PT ca. 13 sekunder og hellingsgraden var rundt 3-4 sekunder/(100 mikrogram/liter). Resultatet av PK/PD analysen i fase II og III var sammenfallende med data fra friske frivillige.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved enkeltdose, fototoksisitet, gentoksisitet, karsinogenitet og juvenil toksisitet.
Effekter sett ved toksisitetstester ved gjentatt dosering skyldes i hovedsak overdreven farmakodynamisk aktivitet av rivaroksaban. Hos rotte ble det sett økte IgG og IgA plasmanivåer ved klinisk relevante eksponeringsnivåer.
Det ble ikke sett effekter på fertilitet hos hann- eller hunnrotter. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter relatert til rivaroksabans farmakologiske virkningsmekanisme (det vil si blødningskomplikasjoner). Embryo-føtal toksisitet (post-implantasjonstap, retardert/progressiv bendannelse, multiple svakt fargede

leverflekker) og en økt forekomst av vanlige misdannelser så vel som placentale forandringer er sett ved klinisk relevante plasmakonsentrasjoner. I de pre- og postnatale studiene hos rotte ble det sett redusert overlevelse for avkom ved doser som var toksiske for mordyret.

Rivaroksaban ble testet i ungrotter i inntil en behandlingsvarighet på 3 måneder som startet på dag 4 etter fødsel og viste en ikke-doserelatert økning i peri-insulare blødninger. Det ble ikke sett noe bevis på målorganspesifikk toksisitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Sitronsyre, vannfri (E 330)
Hypromellose (2910)
Mannitol (E 421)
Cellulose, mikrokrystallinsk og karmellosenatrium
Natriumbenzoat (E 211)
Sukralose (E 955)
Xantan (E 415)
Smaken søt og kremete: smakstilsetninger, maltodekstrin (mais), propylenglykol (E 1520) og Akasiagummi (E 414).

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år
Etter rekonstituering er miksturen stabil i 14 dager.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke fryses.
Rekonstituert suspensjon oppbevares i opprett posisjon.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Xarelto 1 mg/ml granulat til mikstur, suspensjon er pakket i en pappeske som inneholder:

- Til barn som veier **under 4 kg**:
  - 2,625 g granulat som tilsvarer 51,7 mg rivaroksaban i 1 brun glassflaske for rekonstituering i 50 ml vann, lukket med barnesikret skrulokk.
  - 2 blå sprøyter på 1 ml med merkede graderinger i trinn på 0,1 ml
  - 1 adapter for flasker og blå sprøyter
  - 1 vannsprøyte på 50 ml med merkede graderinger i trinn på 1 ml.

Eller

- Til barn som veier **4 kg eller mer**:
  - 5,25 g granulat som tilsvarer 103,4 mg rivaroksaban i 1 brun glassflaske for rekonstituering i 100 ml vann, lukket med barnesikret skrulokk.
  - 2 blå sprøyter på 5 ml med merkede graderinger i trinn på 0,2 ml

- 2 blå sprøyter 10 ml med merkede graderinger i trinn på 0,5 ml
- 1 adapter for flasker og blå sprøyter
- 1 vannsprøyte på 100 ml med merkede graderinger i trinn på 2 ml.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Suspensjon
Før administrering må granulatet suspenderes til en homogen suspensjon med vann uten kullsyre som gir en endelig konsentrasjon på 1 mg per ml.
Mengden vann som skal brukes er:
- 50 ml for flasken som innholder 2,625 gram granulat (51,7 mg rivaroksaban), som resulterer i et totalt volum på 51,7 ml etter rekonstituering
- 100 ml for flasken som innholder 5,25 gram granulat (103,4 mg rivaroksaban), som resulterer i et totalt volum på 103,4 ml etter rekonstituering

Flasken skal ristes i 60 sekunder etter rekonstituering og i 10 sekunder før administering av hver dose.
Etter rekonstituering danner legemidlet en hvit til off-white suspensjon.
For administrering av dosen etter rekonstituering benyttes de blå sprøytene (1 ml, 5 ml eller 10 ml) som er vedlagt pakningen (se pkt. 4.2, tabell 1).
En detaljert beskrivelse av klargjøring og administrering av mikstur, suspensjon finner du i bruksanvisningen som følger med dette legemidlet og i opplæringsvideoen som er tilgjengelig via QR-koden som er angitt i pasientkortet, som du også får utlevert sammen med legemidlet.

Suspensjonen kan gis gjennom en nasogastrisk sonde eller magesonde. Gastrisk plassering av sonden skal bekreftes før administrering av Xarelto. Siden rivaroksabanabsorbsjon er avhengig av hvor virkestoffet frigjøres, skal administrering av rivaroksaban distalt for magen unngås, da dette kan føre til redusert absorbsjon og dermed redusert eksponering for virkestoffet. Etter administrering skal magesonden skylles med vann. Dosen skal deretter umiddelbart etterfølges av ernæring via nasogastrisk sonde eller magesonde.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/472/050-051

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 30. september 2008
Dato for siste fornyelse: 22. mai 2018

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu/.

VEDLEGG II

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Italia

Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:
- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

- **Andre risikominimeringsaktiviteter**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal før lansering utarbeide en pakning til opplæringsformål, beregnet for alle leger som kan forventes å forskrive/bruke Xarelto. Målet med pakningen til opplæringsformål er å gi økt oppmerksomhet rundt den potensielle risikoen for blødning under behandling med Xarelto og gi veiledning i hvordan denne risikoen skal håndteres.
Opplæringspakning til lege bør inneholde:

- Preparatomtale
- Forskriverveiledning
- Pasientkort [med samme tekst som i vedlegg III]
- Pasientkort (Xarelto granulat til mikstur, suspensjon) [med samme tekst som i vedlegg III]

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sammen med legemiddelmyndighetene i hvert medlemsland komme til enighet om forskriverveiledningens innhold og format, samt en kommunikasjonsplan, før pakningen til opplæringsformål skal distribueres i dette medlemslandet. Forskriverveiledningen bør inneholde følgende nøkkelpunkter når det gjelder sikkerhet:

- Detaljer om hvilke populasjoner som potensielt har økt risiko for blødninger
- Anbefalinger om dosereduksjon hos populasjoner med risiko
- Veiledning for overgang fra eller til rivaroksabanbehandling
- Nødvendigheten av å ta 15 mg og 20 mg tabletter sammen med mat
- Behandling ved overdosering
- Bruk av koagulasjonstester og tolkning av disse
- Påse at alle pasienter gjøres oppmerksomme på følgende:
  - Tegn og symptomer på blødning og når helsepersonell bør oppsøkes
  - Viktigheten av å etterleve (compliance) behandlingen
  - Nødvendigheten av å ta 15 mg og 20 mg tabletter sammen med mat
  - Nødvendigheten av å alltid ha med seg pasientkortet som er inkludert i hver pakning
  - Nødvendigheten av å informere helsepersonell om at de tar Xarelto, dersom de har behov for en operasjon eller invasiv prosedyre.
- Påse at alle foreldre/omsorgspersoner og alle pediatriske pasienter som administreres Xarelto granulat til mikstur, suspensjon gjøres oppmerksomme på og får råd om følgende:
  - rekonstituering og dosering av mikstur, suspensjon

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal også legge ved et pasientkort i hver legemiddelpakning med samme tekst som i vedlegg III.

For å sikre riktig rekonstituering og håndtering av Xarelto granulat til mikstur, suspensjon, vil en opplæringsvideo for helsepersonell og omsorgspersoner bli gjort tilgjengelig elektronisk av MT-innehaver på firmaets websider (i henhold til lokale myndighetskrav). MT-innehaveren vil sende ut varsel til potensielle forskrivere i henhold til distribusjonsplanen som er utarbeidet i samråd med nasjonale myndigheter og som som gir detaljer om hvor opplæringsvideoen finnes tilgjengelig, nødvendigheten av opplæring og dokumentasjon av opplæringen.

VEDLEGG III

MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE FOR 2,5 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 2,5 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

14 filmdrasjerte tabletter
20 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
30 filmdrasjerte tabletter
56 filmdrasjerte tabletter
60 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter
168 filmdrasjerte tabletter
196 filmdrasjerte tabletter
10 x 1 filmdrasjerte tabletter
100 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/472/025	14 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PP/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/026	28 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PP/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/027	56 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PP/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/028	60 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PP/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/029	98 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PP/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/030	168 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PP/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/031	196 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PP/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/032	10 x 1 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PP/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/033	100 x 1 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PP/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/035	30 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PP/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/041	20 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PP/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/047	14 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PVC/PVDC/aluminiumsfolie)

13. PRODUKSJONSNUMMER<, DONASJONS- OG PRODUKTKODER>

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Xarelto 2,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18.	**SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX) FOR 2,5 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 2,5 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 100 (10 pakninger med 10 x 1) filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/472/034 100 filmdrasjerte tabletter (10 x 10 x 1) (multipakning) (blistere av PP/aluminiumsfolie)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Xarelto 2,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

INDRE ESKE FOR MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX) FOR 2,5 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 2,5 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 x 1 filmdrasjerte tabletter.
Del av multipakning, selges ikke separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/472/034 100 filmdrasjerte tabletter (10 x 10 x 1) (multipakning) (blistere av PP/aluminiumsfolie)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Xarelto 2,5 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

ENDOSEBLISTER (10 X 1 TABLETTER) FOR 2,5 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 2,5 mg tabletter
rivaroksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER MED 10 TABLETTER FOR 2,5 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 2,5 mg tabletter
rivaroksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER MED 14 TABLETTER FOR 2,5 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 2,5 mg tabletter
rivaroksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

sol som symbol
måne som symbol

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

YTRE ESKE OG ETIKETT FOR HDPE-BOKS, 2,5 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 2,5 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 2,5 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/472/046 100 filmdrasjerte tabletter (HDPE-boks)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel. (gjelder kun etikett på boks, gjelder ikke ytre eske)

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Xarelto 2,5 mg (gjelder kun ytre eske, gjelder ikke etikett på boks)

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet. (gjelder kun ytre eske, gjelder ikke etikett på boks)

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC (gjelder kun ytre eske, gjelder ikke etikett på boks)
SN (gjelder kun ytre eske, gjelder ikke etikett på boks)
NN (gjelder kun ytre eske, gjelder ikke etikett på boks)

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE FOR 10 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 10 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

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

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/472/001	5 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PVC/PVDC/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/002	10 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PVC/PVDC/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/003	30 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PVC/PVDC/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/004	100 x 1 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PVC/PVDC/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/005	5 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PP/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/006	10 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PP/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/007	30 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PP/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/008	100 x 1 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PP/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/009	10 x 1 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PVC/PVDC/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/010	10 x 1 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PP/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/042	14 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PP/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/043	28 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PP/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/044	98 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PP/aluminiumsfolie)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Xarelto 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18.	**SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX) FOR 10 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 10 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 100 (10 pakninger med 10 x 1) filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/472/022 100 filmdrasjerte tabletter (10 x 10 x 1) (multipakning) (blistere av PP/aluminiumsfolie)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Xarelto 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

INDRE ESKE FOR MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX) FOR 10 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 10 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 x 1 filmdrasjerte tabletter.
Del av multipakning, selges ikke separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/472/022 100 filmdrasjerte tabletter (10 x 10 x 1) (multipakning) (blistere av PP/aluminiumsfolie)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Xarelto 10 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER MED 10 TABLETTER FOR 10 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 10 mg tabletter
rivaroksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER MED 14 TABLETTER FOR 10 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 10 mg tabletter
rivaroksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

YTRE ESKE OG ETIKETT FOR HDPE-BOKS, 10 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 10 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 10 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/472/045 100 filmdrasjerte tabletter (HDPE-boks)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel. (gjelder kun etikett på boks, gjelder ikke ytre eske)

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Xarelto 10 mg (gjelder kun ytre eske, gjelder ikke etikett på boks)

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet. (gjelder kun ytre eske, gjelder ikke etikett på boks)

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC (gjelder kun ytre eske, gjelder ikke etikett på boks)
SN (gjelder kun ytre eske, gjelder ikke etikett på boks)
NN (gjelder kun ytre eske, gjelder ikke etikett på boks)

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE FOR 15 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 15 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 15 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmdrasjerte tabletter
14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
42 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter
10 x 1 filmdrasjerte tabletter
100 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/472/011	14 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PP/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/012	28 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PP/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/013	42 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PP/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/014	98 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PP/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/015	10 x 1 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PP/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/016	100 x 1 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PP/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/038	10 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PP/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/048	14 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PVC/PVDC/aluminiumsfolie)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Xarelto 15 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX) FOR 15 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 15 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 15 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 100 (10 pakninger med 10 x 1) filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/472/023 100 filmdrasjerte tabletter (10 x 10 x 1) (multipakning) (blistere av PP/aluminiumsfolie)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Xarelto 15 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

INDRE ESKE FOR MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX) FOR 15 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 15 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 15 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 x 1 filmdrasjerte tabletter.
Del av multipakning, selges ikke separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/472/023 100 filmdrasjerte tabletter (10 x 10 x 1) (multipakning) (blistere av PP/aluminiumsfolie)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Xarelto 15 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

ENDOSEBLISTER (10 X 1 TABLETTER), 15 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 15 mg tabletter
rivaroksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER MED 14 TABLETTER, 15 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 15 mg tabletter
rivaroksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER MED 10 TABLETTER, 15 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 15 mg tabletter
rivaroksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

YTRE ESKE OG ETIKETT FOR HDPE-BOKS, 15 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 15 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 15 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/472/036 100 filmdrasjerte tabletter (HDPE-boks)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel. (gjelder kun etikett på boks, gjelder ikke ytre eske)

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Xarelto 15 mg (gjelder kun ytre eske, gjelder ikke etikett på boks)

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet. (gjelder kun ytre eske, gjelder ikke etikett på boks)

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC (gjelder kun ytre eske, gjelder ikke etikett på boks)
SN (gjelder kun ytre eske, gjelder ikke etikett på boks)
NN (gjelder kun ytre eske, gjelder ikke etikett på boks)

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE FOR 20 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 20 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 filmdrasjerte tabletter
14 filmdrasjerte tabletter
28 filmdrasjerte tabletter
98 filmdrasjerte tabletter
10 x 1 filmdrasjerte tabletter
100 x 1 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/472/017	14 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PP/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/018	28 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PP/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/019	98 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PP/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/020	10 x 1 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PP/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/021	100 x 1 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PP/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/039	10 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PP/aluminiumsfolie)
EU/1/08/472/049	14 filmdrasjerte tabletter	(blistere av PVC/PVDC/aluminiumsfolie)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Xarelto 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE FOR MULTIPAKNING (INKLUDERT BLUE BOX) FOR 20 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 20 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Multipakning: 100 (10 pakninger med 10 x 1) filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/472/024 100 filmdrasjerte tabletter (10 x 10 x 1) (multipakning) (blistere av PP/aluminiumsfolie)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Xarelto 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

INDRE ESKE FOR MULTIPAKNING (UTEN BLUE BOX) FOR 20 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 20 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

10 x 1 filmdrasjerte tabletter.
Del av multipakning, selges ikke separat.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/472/024 100 filmdrasjerte tabletter (10 x 10 x 1) (multipakning) (blistere av PP/aluminiumsfolie)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Xarelto 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

ENDOSEBLISTER (10 X 1 TABLETTER), 20 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 20 mg tabletter
rivaroksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER MED 14 TABLETTER, 20 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 20 mg tabletter
rivaroksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

Ma.
Ti.
On.
To.
Fr.
Lø.
Sø.

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER MED 10 TABLETTER, 20 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 20 mg tabletter
rivaroksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE OG INDRE EMBALLASJE

YTRE ESKE OG ETIKETT FOR HDPE-BOKS, 20 MG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 20 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 20 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

100 filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/472/037 100 filmdrasjerte tabletter (HDPE-boks)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel. (gjelder kun etikett på boks, gjelder ikke ytre eske)

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Xarelto 20 mg (gjelder kun ytre eske, gjelder ikke etikett på boks)

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet. (gjelder kun ytre eske, gjelder ikke etikett på boks)

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC (gjelder kun ytre eske, gjelder ikke etikett på boks)
SN (gjelder kun ytre eske, gjelder ikke etikett på boks)
NN (gjelder kun ytre eske, gjelder ikke etikett på boks)

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE MED STARTPAKNING (42 FILMDRASJERTE 15 MG TABLETTER OG 7 FILMDRASJERTE 20 MG TABLETTER) (INKLUDERT BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg
filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver røde filmdrasjerte tablett til uke 1, 2 og 3 inneholder 15 mg rivaroksaban.
Hver brunrøde filmdrasjerte tablett til uke 4 inneholder 20 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hver pakning med 49 filmdrasjerte tabletter inneholder:
42 filmdrasjerte tabletter med 15 mg rivaroksaban.
7 filmdrasjerte tabletter med 20 mg rivaroksaban.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

Startpakning

Denne startpakningen er kun til behandling de første 4 ukene.

DOSERING
Dag 1 til 21: Én 15 mg tablett to ganger daglig (én 15 mg tablett om morgenen og én om kvelden) sammen med mat.
Fra dag 22: Én 20 mg tablett én gang daglig (tas til samme tid hver dag) sammen med mat.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/472/040 42 filmdrasjerte tabletter med 15 mg rivaroksaban og 7 filmdrasjerte tabletter med 20 mg rivaroksaban (startpakning)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

FOLDEKARTONG FOR STARTPAKNING (42 FILMDRASJERTE 15 MG TABLETTER OG 7 FILMDRASJERTE 20 MG TABLETTER) (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg
filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hver røde filmdrasjerte tablett til uke 1, 2 og 3 inneholder 15 mg rivaroksaban.
Hver brunrøde filmdrasjerte tablett til uke 4 inneholder 20 mg rivaroksaban.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder laktose. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Hver pakning med 49 filmdrasjerte tabletter inneholder:
42 filmdrasjerte tabletter med 15 mg rivaroksaban.
7 filmdrasjerte tabletter med 20 mg rivaroksaban.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk.

Startpakning

Denne startpakningen er kun til behandling de første 4 ukene.

Bakside og forside
DOSERING og DOSERINGSSKJEMA
Dag 1 til 21: Én 15 mg tablett to ganger daglig (én 15 mg tablett om morgenen og én om kvelden) med mat.
Fra dag 22: Én 20 mg tablett én gang daglig (tas til samme tid hver dag) med mat.

Innledende behandling	Xarelto 15 mg to ganger daglig	De første 3 ukene	
Fortsatt behandling	Xarelto 20 mg én gang daglig	Fra og med uke 4	Oppsøk lege for å sikre fortsatt behandling.

Tas sammen med mat.

Xarelto 15 mg
Innledende behandling
15 mg
to ganger daglig

Start dato
UKE 1, UKE 2, UKE 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

Doseendring
Xarelto 20 mg
20 mg
én gang daglig
tas til samme tid hver dag
Dato for doseendring
UKE 4
DAG 22 DAG 23 DAG 24 DAG 25 DAG 26 DAG 27 DAG 28

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utl.dato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/472/040 42 filmdrasjerte tabletter med 15 mg rivaroksaban og 7 filmdrasjerte tabletter med 20 mg rivaroksaban (startpakning)

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTER TIL STARTPAKNING I FOLDEKARTONG (42 FILMDRASJERTE 15 MG TABLETTER OG 7 FILMDRASJERTE 20 MG TABLETTER)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 15 mg tabletter
Xarelto 20 mg tabletter
rivaroksaban

2. NAVN PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer (logo)

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. ANNET

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE FOR GLASSFLASKE 100 ML (GRANULAT) (INKLUDERT BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 1 mg/ml granulat til mikstur, suspensjon
rivaroksaban
Til barn som veier under 4 kg

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Granulatet inneholder 19,69 mg rivaroksaban per gram.
Glassflasken inneholder 51,7 mg rivaroksaban.
Etter rekonstituering inneholder mikstur, suspensjon 1 mg rivaroksaban per ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natriumbenzoat (E 211). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat til mikstur, suspensjon
Flasken inneholder 2,625 gram granulat til suspensjon i 50 ml vann.

1 flaske med granulat
1 sprøyte til vann, 50 ml
2 blå sprøyter på 1 ml
1 adapter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Be apotek eller lege om å fylle ut forskrivningsinformasjon:
Barnets kroppsvekt: kg
Dose til barnet: ml
Denne dosen skal gis barnet tre ganger daglig

Rist i minst 60 sekunder etter klargjøring.
Rist i minst 10 sekunder før hver gangs bruk.

Kun til oral bruk etter rekonstituering.
Les pakningsvedlegget og bruksanvisningen før bruk.

51,7 mg rivaroksaban i et totalt volum på 51,7 ml (etter rekonstituering med 50 ml vann)

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Etter rekonstituering er suspensjonen stabil i 14 dager.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses. Rekonstituert suspensjon oppbevares i opprett posisjon.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/472/050

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Xarelto 1 mg/ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT FOR GLASSFLASKE 100 ML (GRANULAT) (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 1 mg/ml granulat til mikstur, suspensjon
rivaroksaban

Til barn som veier under 4 kg.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Granulatet inneholder 19,69 mg rivaroksaban per gram.
Glassflasken inneholder 51,7 mg rivaroksaban.
Etter rekonstituering inneholder mikstur, suspensjon 1 mg rivaroksaban per ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natriumbenzoat (E 211). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat til mikstur, suspensjon
2,625 g granulat til suspensjon i 50 ml vann.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Rist i minst 60 sekunder etter klargjøring.
Rist i minst 10 sekunder før hver gangs bruk.

Kun til oral bruk etter rekonstituering.
Les pakningsvedlegget og bruksanvisningen før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato (= datoen for klargjøring + 14 dager):

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses. Rekonstituert suspensjon oppbevares i opprett posisjon.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/472/050

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

YTTERESKE FOR GLASSFLASKE 250 ML (GRANULAT) (INKLUDERT BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 1 mg/ml granulat til mikstur, suspensjon
rivaroksaban
Til barn som veier 4 kg eller mer.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Granulatet inneholder 19,69 mg rivaroksaban per gram.
Glassflasken inneholder 103,4 mg rivaroksaban.
Etter rekonstituering inneholder mikstur, suspensjon 1 mg rivaroksaban per ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natriumbenzoat (E 211). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat til mikstur, suspensjon
Flasken inneholder 5,25 g granulat til suspensjon i 100 ml vann.

1 flaske med granulat
1 sprøyte til vann, 100 ml
2 blå sprøyter, 5 ml
2 blå sprøyter, 10 ml
1 adapter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Be apotek eller lege om å fylle ut forskrivningsinformasjon:
Barnets kroppsvekt: kg
Dose til barnet: ml
Denne dosen skal gis barnet (huk av ruten):
□ Én gang daglig
□ To ganger daglig
□ Tre ganger daglig

Rist i minst 60 sekunder etter klargjøring.
Rist i minst 10 sekunder før hver gangs bruk.

Kun til oral bruk etter rekonstituering.
Les pakningsvedlegget og bruksanvisningen før bruk.

103,4 mg rivaroksaban i et totalt volum på 103,4 ml (etter rekonstituering med 100 ml vann)

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

Etter rekonstituering er suspensjonen stabil i 14 dager.

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses. Rekonstituert suspensjon oppbevares i opprett posisjon.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/472/051

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Xarelto 1 mg/ml

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

ETIKETT FOR GLASSFLASKE 250 ML (GRANULAT) (UTEN BLUE BOX)

1. LEGEMIDLETS NAVN

Xarelto 1 mg/ml granulat til mikstur, suspensjon
rivaroksaban

Til barn som veier 4 kg eller mer.

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Granulatet inneholder 19,69 mg rivaroksaban per gram.
Glassflasken inneholder 103,4 mg rivaroksaban.
Etter rekonstituering inneholder mikstur, suspensjon 1 mg rivaroksaban per ml.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natriumbenzoat (E 211). Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Granulat til mikstur, suspensjon
5,25 g granulat til suspensjon i 100 ml vann.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Rist i minst 60 sekunder etter klargjøring.
Rist i minst 10 sekunder før hver gangs bruk.

Kun til oral bruk etter rekonstituering.
Les pakningsvedlegget og bruksanvisningen før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato (= datoen for klargjøring + 14 dager):

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ved høyst 30 °C. Skal ikke fryses. Rekonstituert suspensjon oppbevares i opprett posisjon.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/08/472/051

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PASIENTKORT
[Xarelto tabletter 2,5 mg / 10 mg / 15 mg / 20 mg / startpakning]

Pasientkort
Bayer (logo)

Xarelto 2,5 mg (kryss av i boksen for å angi forskrevet dose)
Xarelto 10 mg (kryss av i boksen for å angi forskrevet dose)
Xarelto 15 mg (kryss av i boksen for å angi forskrevet dose)
Xarelto 20 mg (kryss av i boksen for å angi forskrevet dose)

♦Ha alltid dette kortet med deg.
♦Vis alltid frem kortet til lege eller tannlege før du begynner på en behandling.

Jeg bruker antikoagulasjonsbehandling med Xarelto (rivaroksaban).
Navn:
Adresse:
Fødselsdato:
Vekt:
Andre legemidler/forhold:

I nødstilfelle, vennligst informer:
Legens navn:
Legens telefon:
Legens stempel:

Vennligst informer også:
Navn:
Telefon:
Relasjon:

Informasjon til helsepersonell:
♦INR-verdier skal ikke brukes da de ikke er egnet til å måle antikoagulerende aktivitet for Xarelto.

Hva bør jeg vite om Xarelto?
♦Xarelto fortynner blodet, noe som forhindrer at du får farlige blodpropper.
♦Xarelto må tas nøyaktig som legen din har fortalt deg. For å sikre maksimal beskyttelse mot blodpropper må du **aldri hoppe over en dose**.
♦Du må ikke slutte å ta Xarelto uten å snakke med legen din først, fordi det kan øke risikoen for blodpropper.
♦Rådfør deg med helsepersonell dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, før du begynner med Xarelto.
♦Fortell helsepersonell at du bruker Xarelto før kirurgiske inngrep eller andre inngrep.

Når bør jeg rådføre meg med legen min?
Når du tar et blodfortynnende middel som Xarelto er det viktig å være oppmerksom på mulige bivirkninger. Blødning er den vanligste bivirkningen. Ikke begynn å ta Xarelto hvis du vet at du har risiko for blødninger, uten å rådføre deg med legen din først. Ta umiddelbart kontakt med legen din hvis du har noen tegn eller symptomer på blødning, som f.eks.:
♦smerte
♦hevelser eller ubehag
♦hodepine, svimmelhet eller svakhet
♦uvanlige blåmerker, neseblod, blødende tannkjøtt, kuttsår som det tar lang tid før stanser å bløø
♦kraftigere menstruasjon eller vaginalblødning enn vanlig
♦blod i urinen som farger den rosa eller brun, rød eller svart avføring
♦opphosting av blod eller oppkast av blod eller oppkast som ligner på kaffegrut

Hvordan skal jeg ta Xarelto?

♦For å sikre maksimal beskyttelse skal Xarelto

- 2,5 mg tas med eller uten mat
- 10 mg skal tas med eller uten mat
- 15 mg skal tas sammen med mat
- 20 mg skal tas sammen med mat

PASIENTKORT
[Xarelto 1 mg/ml granulat til mikstur, suspensjon]

Pasientkort
Bayer (logo)

Xarelto 1 mg/ml
granulat til mikstur, suspensjon

Informasjon til omsorgspersoner/pasienter:
♦Ha alltid dette kortet med deg.
♦Vis alltid frem kortet til lege eller tannlege før behandling av pasienten skal starte opp.

[QR-kode], [web-adresse]
Se opplæringsvideoen som viser hvordan du skal tilberede og administrere miksturen.

Pasienten som er under antikoagulasjonsbehandling med Xarelto (rivaroksaban)
Navn:
Adresse:
Fødselsdato:
Vekt:
Andre legemidler/forhold:

I nødstilfelle, vennligst informer:
Legens navn:
Legens telefon:
Legens stempel:

Vennligst informer også:
Navn:
Telefon:
Relasjon:

Informasjon til helsepersonell:
♦INR-verdier skal ikke brukes da de ikke er egnet til å måle antikoagulerende aktivitet for Xarelto.

Hva bør jeg vite om Xarelto?
♦Xarelto fortynner blodet, noe som forhindrer at farlige blodpropper oppstår.
♦Xarelto må tas nøyaktig som legen har fortalt deg. For å sikre maksimal beskyttelse mot blodpropper må du **aldri hoppe over en dose**.
♦Du må ikke slutte å gi/ta Xarelto uten å snakke med legen først, fordi det kan øke risikoen for blodpropper.
♦Fortell helsepersonell dersom barnet/du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, før du begynner med Xarelto.
♦Fortell helsepersonell at barnet/du bruker Xarelto før kirurgiske inngrep eller andre inngrep.

Når bør jeg rådføre meg med helsepersonell?
Når du tar et blodfortynnende middel som Xarelto er det viktig å være oppmerksom på mulige bivirkninger. Blødning er den vanligste bivirkningen. Ikke begynn å gi Xarelto til barnet/ta Xarelto hvis du vet at barnet/du har risiko for blødninger, uten å rådføre deg med legen først. Ta umiddelbart kontakt med helsepersonel hvis barnet/du har noen tegn eller symptomer på blødning, som f.eks.:
♦smerte
♦hevelser eller ubehag
♦hodepine, svimmelhet eller svakhet
♦uvanlige blåmerker, neseblod, blødende tannkjøtt, kuttsår som det tar lang tid før stanser å blø
♦kraftigere menstruasjon eller vaginalblødning enn vanlig
♦blod i urinen som farger den rosa eller brun, rød eller svart avføring
♦opphosting av blod eller oppkast av blod eller oppkast som ligner på kaffegrut

Hvordan skal jeg gi Xarelto til barnet/Hvordan skal jeg ta Xarelto?
♦For å sikre maksimal beskyttelse skal Xarelto 1 mg/ml gis/tas under mating (amming eller morsmelkerstatning) eller sammen med et måltid.
Det kan gis gjennom en nasogastrisk sonde eller magesonde.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Xarelto 2,5 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Xarelto er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Xarelto
3. Hvordan du bruker Xarelto
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Xarelto
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Xarelto er og hva det brukes mot

Du får Xarelto fordi

- du har fått diagnosen akutt koronarsyndrom (en gruppe tilstander som omfatter hjerteinfarkt og ustabil angina, en alvorlig type brystsmerte) og det er vist at du har hatt en økning i visse blodverdier som har med hjertet å gjøre. Xarelto reduserer risikoen hos voksne for å få et nytt hjerteinfarkt og reduserer risikoen for å dø av hjerte- og karsykdom.
  Xarelto vil ikke være det eneste legemidlet du får. Legen vil også be deg ta enten:
  - acetylsalisylsyre eller
  - acetylsalisylsyre sammen med klopidogrel eller tiklopidin.

eller

- du har fått påvist en høy risiko for å få blodpropp på grunn av koronar hjertesykdom (sykdom i kransarteriene i hjertet) eller perifer arteriesykdom (sykdom i blodårene i kroppen), som forårsaker symptomer.
  Xarelto reduserer risikoen for å få blodpropp hos voksne.
  Xarelto vil ikke være det eneste legemidlet du får. Legen vil også be deg ta acetylsalisylsyre.
  I noen tilfeller, dersom du får Xarelto etter en prosedyre for å åpne en avsmalnet eller lukket arterie i beinet ditt for å gjenopprette blodstrømmen, kan legen din også forskrive klopidogrel du kan ta i tillegg til acetylsalisylsyre i en kort periode.

Xarelto inneholder virkestoffet rivaroksaban og tilhører en gruppe legemidler som kalles antitrombotiske midler. Det virker ved å blokkere en blodkoagulasjonsfaktor (faktor Xa) og minsker dermed blodets tendens til å levre seg.

2. Hva du må vite før du bruker Xarelto

Bruk ikke Xarelto
- hvis du er allergisk overfor rivaroksaban eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)

- hvis du blør kraftig
- hvis du har en sykdom eller en tilstand i et organ i kroppen som gir økt risiko for alvorlig blødning (f.eks. magesår, skade eller blødning i hjernen, nylig har vært operert i hjernen eller øynene)
- hvis du tar andre legemidler som hemmer blodkoagulasjonen (f.eks. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), unntatt ved bytte av antikoagulerende behandling eller når du får heparin via en vene- eller arterieslange for å holde slangen åpen
- hvis du har akutt koronarsyndrom og tidligere har hatt en blødning eller blodpropp i hjernen (slag)
- hvis du har koronar hjertesykdom eller perifer arteriesykdom og tidligere har hatt hjerneblødning (slag) eller en blokkering i de små arteriene som forsyner vevet i de dype delene av hjernen med blod (lakunært slag) eller hvis du har hatt en blodpropp i hjernen (iskemisk, ikke-lakunært slag) den siste måneden
- hvis du har en leversykdom som fører til økt blødningsrisiko
- hvis du er gravid eller ammer

Bruk ikke Xarelto, og informer legen din hvis noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler
Snakk med lege eller apotek før du bruker Xarelto.
Xarelto skal ikke brukes sammen med visse legemidler som reduserer blodkoaguleringen, slik som prasugrel eller tikagrelor, men kan tas sammen med acetylsalisylsyre og klopidogrel/tiklopidin.

Vis forsiktighet ved bruk av Xarelto
- hvis du har økt blødningsrisiko, som kan være tilfelle ved for eksempel:
  - alvorlig nyresykdom, da nyrefunksjonen din kan påvirke den mengden legemiddel som er aktiv i kroppen din
  - dersom du tar andre legemidler som hemmer blodkoagulasjonen (f.eks. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), ved bytte av antikoagulerende behandling eller når du får heparin via en vene- eller arterieslange for å holde slangen åpen (se avsnittet "Andre legemidler og Xarelto")
  - blødningsforstyrrelser
  - svært høyt blodtrykk, som ikke kontrolleres med medisinsk behandling
  - sykdom i mage eller tarm som kan gi blødninger, f.eks. betennelse i tarm eller mage, eller betennelse i øsofagus (spiserør), f.eks. pga. gastroøsofageal refluks (sykdom der magesyre kommer opp i spiserøret) eller svulster i magen, i tarmene, i kjønnsorganene eller i urinveiene
  - et problem med blodårene i øynene (retinopati)
  - en lungesykdom der bronkiene utvides og fylles med puss *(*bronkiektasi*)*, eller tidligere blødninger i lungene
  - er eldre enn 75 år
  - veier under 60 kg
  - dersom du har såkalt koronar hjertesykdom med alvorlige symptomer på hjertesvikt
- hvis du har en kunstig hjerteklaff
- hvis du vet at du har en sykdom som kalles antifosfolipidsyndrom (en sykdom i immunsystemet som forårsaker økt risiko for blodpropp) må du informere legen din om det. Legen vil bestemme om det er nødvendig å endre behandlingen.

Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg, må du informere legen din før du tar Xarelto. Legen vil bestemme om du skal behandles med dette legemidlet og om du trenger tettere oppfølging.

Hvis du har behov for en operasjon
- er det svært viktig at du tar Xarelto før og etter operasjonen nøyaktig på de tidspunktene legen har fortalt deg.
- Hvis det under operasjonen din benyttes et kateter eller gis en injeksjon i ryggsøylen (f.eks. epidural- eller spinalanestesi eller smertelindring):
  - er det svært viktig at du før og etter injeksjonen eller fjerning av kateteret tar Xarelto nøyaktig på de tidspunktene legen har fortalt deg
  - fortell legen umiddelbart hvis du føler nummenhet eller svakhet i bena, eller har problemer med tarmen eller urinblæren etter avsluttet bedøvelse, fordi akuttbehandling er nødvendig.

Barn og ungdom
Xarelto 2,5 mg tabletter er **ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år.** Det er ikke tilstrekkelig informasjon om bruk hos barn og ungdom.

Andre legemidler og Xarelto
Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

- Hvis du tar
  - visse legemidler mot soppinfeksjoner (f.eks. flukokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), med mindre de bare påføres huden
  - ketokonazol tabletter (brukes til behandling av Cushings syndrom – når kroppen produserer for mye kortisol)
  - visse legemidler mot bakterieinfeksjoner (f.eks. klaritromycin, erytromycin)
  - visse antivirale legemidler mot HIV/AIDS (f.eks. ritonavir)
  - andre legemidler som hemmer blodkoagulasjonen (f.eks. enoksaparin, klopidogrel eller såkalte vitamin K-antagonister slik som warfarin og acenokumarol, prasugrel og tikagrelor (se avsnittet "Advarsler og forsiktighetsregler"))
  - betennelsesdempende og smertestillende legemidler (f.eks. naproksen eller acetylsalisylsyre)
  - dronedaron, et legemiddel til behandling av uregelmessig hjerterytme
  - visse legemidler for behandling av depresjon (selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI))

  Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg, må du informere legen din før du tar Xarelto, fordi effekten av Xarelto kan bli forsterket. Legen vil bestemme om du skal behandles med dette legemidlet og om du trenger tettere oppfølging.
  Dersom legen tror det er økt risiko for å utvikle sår i mage eller tarm, kan han også gi deg forebyggende behandling mot magesår.

- Hvis du tar
  - visse legemidler til behandling av epilepsi (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)
  - prikkperikum (*Hypericum perforatum*), et naturlegemiddel brukt ved depresjon
  - rifampicin, et antibiotikum

  Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg, må du informere legen din før du tar Xarelto, fordi effekten av Xarelto kan bli redusert. Legen vil bestemme om du skal behandles med Xarelto og om du trenger tettere oppfølging.

Graviditet og amming
Ikke bruk Xarelto hvis du er gravid eller ammer. Hvis det er en mulighet for at du kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon mens du tar Xarelto. Hvis du blir gravid mens du tar dette legemidlet, må du fortelle legen om det umiddelbart. Legen vil bestemme hvordan du skal behandles.

Kjøring og bruk av maskiner
Xarelto kan gi svimmelhet (vanlig bivirkning) eller besvimelse (mindre vanlig bivirkning) (se avsnitt 4 "Mulige bivirkninger"). Du bør ikke kjøre bil, sykle eller bruke verktøy eller maskiner dersom du har disse symptomene.

Xarelto inneholder laktose og natrium
Hvis legen din har fortalt deg at du ikke tåler visse sukkerarter, må du kontakte legen før du tar dette legemidlet.
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Xarelto

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye skal du ta
Den anbefalte dosen er én 2,5 mg tablett to ganger daglig. Ta Xarelto til omtrent samme tid hver dag (for eksempel, én tablett om morgenen og én tablett om kvelden). Dette legemidlet kan tas med eller uten mat.

Rådfør deg med legen om alternative måter å ta Xarelto på dersom du har problemer med å svelge hele tabletten. Tabletten kan knuses og blandes med vann eller eplepuré umiddelbart før du tar den.
Dersom nødvendig kan legen gi deg den knuste tabletten via en magesonde.

Xarelto vil ikke bli gitt til deg som eneste legemiddel.
Legen vil også be deg om å ta acetylsalisylsyre.
Dersom du får Xarelto etter et akutt koronarsyndrom, kan det hende legen også vil be deg om å ta klopidogrel eller tiklopidin.
Dersom du får Xarelto etter en prosedyre for å åpne en avsmalnet eller lukket arterie i beinet ditt for å gjenopprette blodstrømmen, kan legen din også forskrive klopidogrel du kan ta i tillegg til acetylsalisylsyre i en kort periode.

Legen vil fortelle deg hvor store doser du skal ta av disse legemidlene (vanligvis mellom 75-100 mg acetylsalisylsyre daglig eller en daglig dose med 75-100 mg acetylsalisylsyre pluss en daglig dose av enten 75 mg klopidogrel eller en standarddose med tiklopidin).

Når skal du begynne å ta Xarelto
Oppstart av behandling med Xarelto etter et akutt koronarsyndrom skal skje så snart som mulig etter at det akutte koronarsyndromet har stabilisert seg, men tidligst 24 timer etter ankomst på sykehuset og på det tidspunktet parenteral (via injeksjon) antikoagulasjonsbehandling normalt avsluttes.
Legen din vil gi deg beskjed om når du skal begynne behandlingen med Xarelto dersom du har fått diagnosen koronar hjertesykdom eller perifer arteriesykdom.
Legen din vil bestemme hvor lenge du må fortsette behandlingen.

Dersom du tar for mye av Xarelto
Kontakt legen din umiddelbart hvis du har tatt for mange tabletter Xarelto. Hvis du tar for mye Xarelto, øker blødningsrisikoen.

Dersom du har glemt å ta Xarelto
Du skal ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt dose. Hvis du glemmer en dose må du ta neste dose til vanlig tid.

Dersom du avbryter behandling med Xarelto
Ta Xarelto regelmessig og så lenge legen forskriver legemidlet til deg.

Du må ikke slutte å ta Xarelto uten først å snakke med legen din. Hvis du slutter å ta dette legemidlet kan det øke risikoen for at du får et nytt hjerteinfarkt eller slag eller dør av hjerte- og karsykdom.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Som alle lignende legemidler som forhindrer dannelse av blodpropper, kan Xarelto forårsake blødning som kan være livstruende. Store blødninger kan føre til plutselig fall i blodtrykket (sjokk). I noen tilfeller er det ikke sikkert blødningen er merkbar for deg.

Snakk med lege umiddelbart dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:

- **Tegn på blødning**
  - blødninger i hjernen eller innsiden av hodeskallen (symptomer kan omfatte hodepine, svakhet i en side, oppkast, anfall, nedsatt bevissthetsnivå og stiv nakke.
    Dette er en alvorlig medisinsk nødsituasjon. Oppsøk lege umiddelbart!)
  - langvarig eller kraftig blødning
  - uttalt svakhet, tretthet, blekhet, svimmelhet, hodepine, uforklarlig hevelse, pustevansker, brystsmerter eller hjertekrampe (angina pectoris)**.**

  Legen kan bestemme at du skal følges opp tettere, eller at behandlingen skal endres.

- **Tegn på alvorlige hudreaksjoner**
  - hissig utslett som sprer seg, blemmer eller sår på slimhinnene, f.eks. i munnen eller øynene (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse).
  - en legemiddelreaksjon som gir utslett, feber, betennelse i indre organer, unormale tilstander i blodet og systemisk sykdom (DRESS-syndrom).

  Hyppigheten av disse bivirkningene er svært sjeldne (opptil 1 av 10 000 brukere).

- **Tegn på alvorlige allergiske reaksjoner**
  - hevelser i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg, vanskeligheter med å svelge, elveblest og pusteproblemer, plutselig blodtrykksfall.

  Hyppigheten av allergiske reaksjoner er svært sjeldne (anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk, forekommer hos opptil 1 av 10 000 brukere) og mindre vanlige (angioødem og allergisk ødem, forekommer hos opptil 1 av 100 brukere).

Samlet liste over mulige bivirkninger

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 brukere)
- nedsatt antall røde blodceller, som kan gjøre huden blek og forårsake svakhet eller pustevansker
- blødning i mage eller tarm, blødning i kjønnsorganer eller urinveier (inkludert blod i urinen og sterke menstruasjonsblødninger), neseblødning, blødninger i tannkjøttet
- blødning i øynene (inkludert blødninger i det hvite i øynene)
- blødning i vev eller et hulrom i kroppen (hematom, blåmerker)
- hoste opp blod
- blødninger fra huden eller under huden
- blødning etter en operasjon
- lekkasje av blod eller væske fra operasjonssår
- hevelse i armer/bein
- smerter i armer/bein
- nedsatt nyrefunksjon (kan ses i tester som utføres av legen)
- feber
- magesmerter, fordøyelsesbesvær, kvalme eller oppkast, forstoppelse, diaré
- lavt blodtrykk (symptomer kan være svimmelhet eller besvimelse når man reiser seg)
- generelt nedsatt styrke og energi (svakhet, tretthet), hodepine, svimmelhet
- utslett, kløe i huden
- blodprøver kan vise forhøyede nivåer for visse leverenzymer

Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 brukere)
- blødninger i hjernen eller innsiden av hodeskallen (se ovenfor, tegn på blødning)
- blødning i et ledd som forårsaker smerter og hevelse
- lavt antall blodplater (trombocytopeni). Blodplater bidrar til at blodet levrer seg.
- allergiske reaksjoner, inkludert allergiske hudreaksjoner
- nedsatt leverfunksjon (kan ses i tester som utføres av legen din)
- blodprøver kan vise økte nivåer av bilirubin, enkelte bukspyttkjertel- eller leverenzymer eller økt antall blodplater
- besvimelse

- føle seg uvel
- rask hjerterytme
- munntørrhet
- elveblest

Sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 1000 brukere)
- blødninger i en muskel
- nedsatt gallefunksjon (kolestase), leverbetennelse inkludert leverskade (hepatitt, inkludert hepatocellulær skade)
- gulfarging av hud og øyne (gulsott)
- lokale hevelser
- ansamling av blod (hematom) i lysken som skyldes en komplikasjon etter inngrep i hjertet der et kateter settes inn i en blodåre i beinet (pseudoaneurisme).

Svært sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 10 000 brukere)
- opphopning av eosinofiler, en type hvite granulocytiske blodceller som forårsaker betennelse i lungene (eosinofil lungebetennelse)

Ikke kjent (frekvensen kan ikke bestemmes ut ifra tilgjengelig informasjon)
- nyresvikt etter en alvorlig blødning
- blødning i nyren, noen ganger med blod i urinen, som fører til at nyrene ikke fungerer ordentlig (antikoagulantrelatert nefropati)
- økt trykk i muskler i bein eller armer etter en blødning. Dette kan føre til smerter, hevelser, endret sansefornemmelse, nummenhet eller lammelse (kompartmentsyndrom etter en blødning)

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Xarelto

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på hvert blister eller boks etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Knuste tabletter
Knuste rivaroksabantabletter er stabile i vann og i eplepuré i opptil 4 timer.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Xarelto
- Virkestoffet er rivaroksaban. Hver tablett inneholder 2,5 mg rivaroksaban.
- Andre innholdsstoffer er:
  Tablettkjerne: Mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat, hypromellose (2910), natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat. Se avsnitt 2 "Xarelto inneholder laktose og natrium".

Tablett filmdrasjering: Makrogol (3350), hypromellose (2910), titandioksid (E 171), gult jernoksid (E 172).

Hvordan Xarelto ser ut og innholdet i pakningen
Xarelto 2,5 mg filmdrasjerte tablettene er lysegule, runde, bikonvekse og merket med BAYER-korset på den ene siden og "2,5" og en trekant på den andre siden.
De leveres
- i blistere i esker med 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 eller 196 filmdrasjerte tabletter eller
- i endoseblistere i esker med 10 x 1 eller 100 x 1 eller
- i multipakninger med 10 esker som hver inneholder 10 x 1 filmdrasjerte tabletter
- eller i bokser med 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tilvirker

Tilvirkeren kan identifiseres via batchnummeret som står på siden av esken eller på hvert blister eller boks:

- Dersom første og andre bokstav er BX, er tilvirkeren
  Bayer AG
  Kaiser-Wilhelm-Allee
  51368 Leverkusen
  Tyskland

- Dersom første og andre bokstav er IT, er tilvirkeren
  Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
  Via delle Groane, 126
  20024 Garbagnate Milanese
  Italia

- Dersom første og andre bokstav er BT, er tilvirkeren
  Bayer Bitterfeld GmbH
  Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
  06803 Bitterfeld-Wolfen
  Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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.

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: +420-266 101 111

Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 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

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

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Xarelto 10 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Xarelto er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Xarelto
3. Hvordan du bruker Xarelto
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Xarelto
6. Innholdet i pakningen samt ytterligere informasjon

1. Hva Xarelto er og hva det brukes mot

Xarelto inneholder virkestoffet rivaroksaban og brukes hos voksne til
- å forebygge blodpropp i blodårene etter innsettelse av hofteledds- eller kneleddsproteser. Legen din har forskrevet dette legemidlet til deg fordi det er høyere risiko for at du kan få blodpropp etter en operasjon.
- behandling av blodpropper i blodårer (vener) i beina dine (dyp venetrombose) og i blodårer i lungene (lungeemboli), og til å forebygge at blodpropper oppstår på nytt i blodårer i beina dine og/eller lungene.

Xarelto tilhører en gruppe legemidler som kalles antitrombotiske midler. Det virker ved å blokkere en blodkoagulasjonsfaktor (faktor Xa) og minsker dermed blodets tendens til å levre seg.

2. Hva du må vite før du bruker Xarelto

Bruk ikke Xarelto
- hvis du er allergisk overfor rivaroksaban eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- hvis du blør kraftig
- hvis du har en sykdom eller en tilstand i et organ i kroppen som gir økt risiko for alvorlig blødning (f.eks. magesår, skade eller blødning i hjernen, nylig har vært operert i hjernen eller øynene)
- hvis du tar andre legemidler som hemmer blodkoagulasjonen (f.eks. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), unntatt ved bytte av antikoagulerende behandling eller når du får heparin via en vene- eller arterieslange for å holde slangen åpen
- hvis du har en leversykdom som fører til økt blødningsrisiko
- hvis du er gravid eller ammer

Bruk ikke Xarelto, **og informer legen din** hvis noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler
Snakk med lege eller apotek før du bruker Xarelto.

Vis forsiktighet ved bruk av Xarelto

- hvis du har økt blødningsrisiko**,** som kan være tilfelle ved for eksempel:
  - moderat til alvorlig nyresykdom, da nyrefunksjonen din kan påvirke den mengden legemiddel som er aktiv i kroppen din
  - dersom du tar andre legemidler som hemmer blodkoagulasjonen (f.eks. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), ved bytte av antikoagulerende behandling eller når du får heparin via en vene- eller arterieslange for å holde slangen åpen (se avsnittet "Andre legemidler og Xarelto")
  - blødningsforstyrrelser
  - svært høyt blodtrykk, som ikke kontrolleres med medisinsk behandling
  - sykdom i mage eller tarm som kan gi blødninger, f.eks. betennelse i tarm eller mage, eller betennelse i øsofagus (spiserør), f.eks. pga. gastroøsofageal refluks (sykdom der magesyre kommer opp i spiserøret) eller svulster i magen, i tarmene, i kjønnsorganene eller i urinveiene
  - et problem med blodårene i øynene (retinopati)
  - en lungesykdom der bronkiene utvides og fylles med puss (bronkiektasi), eller tidligere blødning i lungene
- hvis du har en kunstig hjerteklaff
- hvis du vet at du har en sykdom som kalles antifosfolipidsyndrom (en sykdom i immunsystemet som forårsaker økt risiko for blodpropp) må du informere legen din om det. Legen vil bestemme om det er nødvendig å endre behandlingen
- hvis legen din har påvist ustabilt blodtrykk hos deg, eller det er planlagt at du skal ha annen behandling eller operasjon for å fjerne en blodpropp fra lungene.

Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg, må du informere legen din før du tar Xarelto. Legen vil bestemme om du skal behandles med dette legemidlet og om du trenger tettere oppfølging.

Hvis du har behov for en operasjon

- er det svært viktig at du tar Xarelto før og etter operasjonen nøyaktig på de tidspunktene legen har fortalt deg.
- Hvis det under operasjonen din skal benyttes et kateter eller gis en injeksjon i ryggsøylen (f.eks. epidural- eller spinalanestesi eller smertelindring):
  - er det svært viktig at du tar Xarelto nøyaktig på de tidspunktene legen har fortalt deg
  - fortell legen umiddelbart hvis du føler nummenhet eller svakhet i bena, eller har problemer med tarmen eller urinblæren etter avsluttet bedøvelse, fordi akuttbehandling er nødvendig.

Barn og ungdom

Xarelto 10 mg tabletter er **ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år.** Det er ikke tilstrekkelig informasjon om bruk hos barn og ungdom.

Andre legemidler og Xarelto

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

- Hvis du tar
  - visse legemidler mot soppinfeksjoner (f.eks. flukokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), med mindre de bare påføres huden
  - ketokonazol tabletter (brukes til behandling av Cushings syndrom – når kroppen produserer for mye kortisol)
  - visse legemidler mot bakterieinfeksjoner (f.eks. klaritromycin, erytromycin)
  - visse antivirale legemidler mot HIV/AIDS (f.eks. ritonavir)
  - andre legemidler som hemmer blodkoagulasjonen (f.eks. enoksaparin, klopidogrel eller såkalte vitamin K-antagonister slik som warfarin og acenokumarol)
  - betennelsesdempende og smertestillende legemidler (f.eks. naproksen eller acetylsalisylsyre)
  - dronedaron, et legemiddel til behandling av uregelmessig hjerterytme
  - visse legemidler for behandling av depresjon (selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI))

  Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg, må du informere legen din før du tar Xarelto, fordi effekten av Xarelto kan bli forsterket. Legen vil bestemme om du skal behandles med dette legemidlet og om du trenger tettere oppfølging.
  Dersom legen tror det er økt risiko for å utvikle sår i mage eller tarm, kan han også gi deg forebyggende behandling mot magesår.

- Hvis du tar
  - visse legemidler til behandling av epilepsi (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)
  - prikkperikum (*Hypericum perforatum*), et naturlegemiddel brukt ved depresjon
  - rifampicin, et antibiotikum

  Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg, må du informere legen din før du tar Xarelto, fordi effekten av Xarelto kan bli redusert. Legen vil bestemme om du skal behandles med Xarelto og om du trenger tettere oppfølging.

Graviditet og amming
Ikke bruk Xarelto **hvis du er gravid eller ammer**. Hvis det er en mulighet for at du kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon mens du tar Xarelto. Hvis du blir gravid mens du tar dette legemidlet, må du fortelle legen om det umiddelbart. Han/hun vil bestemme hvordan du skal behandles.

Kjøring og bruk av maskiner
Xarelto kan gi svimmelhet (vanlig bivirkning) eller besvimelse (mindre vanlig bivirkning) (se avsnitt 4 "Mulige bivirkninger"). Du bør ikke kjøre bil, sykle eller bruke verktøy eller maskiner dersom du har disse symptomene.

Xarelto inneholder laktose og natrium
Hvis legen din har fortalt deg at du ikke tåler visse sukkerarter, må du kontakte legen før du tar dette legemidlet.
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Xarelto

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Hvor mye skal du ta
- Til forebygging av blodpropper i blodårer (vener) etter hofte- eller kneprotesekirurgi
  Den anbefalte dosen er én tablett Xarelto 10 mg én gang daglig.

- Til behandling av blodpropper i blodårer (vener) i beina dine og blodpropper i blodårer i lungene og for å forebygge at blodpropper kommer tilbake

Etter minst 6 måneder med blodkoagulasjonsbehandling, er den anbefalte dosen enten én 10 mg tablett én gang daglig eller én 20 mg tablett én gang daglig. Legen din har forskrevet Xarelto 10 mg én gang daglig til deg.

Svelg tabletten, helst med vann.
Xarelto kan tas med eller uten mat.

Rådfør deg med legen om alternative måter å ta Xarelto på dersom du har problemer med å svelge hele tabletten. Tabletten kan knuses og blandes med vann eller eplepuré umiddelbart før du tar den.
Dersom nødvendig kan legen gi deg den knuste tabletten via en magesonde.

Når skal du ta Xarelto
Ta tabletten hver dag til legen sier at du skal slutte.
Forsøk å ta tabletten til samme tid hver dag, da blir det lettere å huske å ta den.
Legen din vil bestemme hvor lenge du må fortsette behandlingen.

Til forebygging av blodpropper i blodårer (vener) etter hofte- eller kneprotesekirurgi:
Ta den første tabletten 6-10 timer etter operasjonen.
Hvis du har hatt en større hofteoperasjon, skal du vanligvis ta tablettene i 5 uker.
Hvis du har hatt en større kneoperasjon, skal du vanligvis ta tablettene i 2 uker.

Dersom du tar for mye av Xarelto
Kontakt legen din umiddelbart hvis du har tatt for mange Xarelto-tabletter. Hvis du tar for mye Xarelto, øker blødningsrisikoen.

Dersom du har glemt å ta Xarelto
Dersom du har glemt en dose, tar du den så snart du husker det. Ta neste tablett neste dag, og fortsett med å ta én tablett én gang daglig som normalt.
Du skal ikke ta en dobbel dose som erstatning for en glemt tablett.

Dersom du avbryter behandling med Xarelto
Du må ikke slutte å ta Xarelto uten først å snakke med legen din. Xarelto brukes nemlig til å forebygge en alvorlig tilstand.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Xarelto forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Som alle lignende legemidler som forhindrer dannelse av blodpropper, kan Xarelto forårsake blødninger som kan være livstruende. Store blødninger kan føre til plutselig fall i blodtrykket (sjokk). I noen tilfeller er det ikke sikkert blødningen er merkbar for deg.

Snakk med lege umiddelbart dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:
- **Tegn på blødning**
  - blødninger i hjernen eller innsiden av hodeskallen (symptomer kan omfatte hodepine, svakhet i en side, oppkast, anfall, nedsatt bevissthetsnivå og stiv nakke.
    Dette er en alvorlig medisinsk nødsituasjon. Oppsøk lege umiddelbart!)
  - langvarig eller kraftig blødning
  - uttalt svakhet, tretthet, blekhet, svimmelhet, hodepine, uforklarlig hevelse, pustevansker, brystsmerter eller hjertekrampe (angina pectoris), som kan være tegn på blødning**.**

  Legen kan bestemme at du skal følges opp tettere, eller at behandlingen skal endres.

- **Tegn på alvorlige hudreaksjoner**
  - hissig utslett som sprer seg, blemmer eller sår på slimhinnene, f.eks. i munnen eller øynene (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse).
  - en legemiddelreaksjon som gir utslett, feber, betennelse i indre organer, unormale tilstander i blodet og systemisk sykdom (DRESS-syndrom).

Hyppigheten av disse bivirkningene er svært sjeldne (opptil 1 av 10 000 brukere).

- **Tegn på alvorlige allergiske reaksjoner**
  - hevelser i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg, vanskeligheter med å svelge, elveblest og pusteproblemer, plutselig blodtrykksfall.

Hyppigheten av allergiske reaksjoner er svært sjeldne (anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk, forekommer hos opptil 1 av 10 000 brukere) og mindre vanlige (angioødem og allergisk ødem, forekommer hos opptil 1 av 100 brukere).

Samlet liste over mulige bivirkninger
Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 brukere)
- nedsatt antall røde blodceller, som kan gjøre huden blek og forårsake svakhet eller pustevansker
- blødning i mage eller tarm, blødning i kjønnsorganer eller urinveier (inkludert blod i urinen og sterke menstruasjonsblødninger), neseblødning, blødninger i tannkjøttet
- blødning i øynene (inkludert blødninger i det hvite i øynene)
- blødning i vev eller et hulrom i kroppen (hematom, blåmerker)
- hoste opp blod
- blødninger fra huden eller under huden
- blødning etter en operasjon
- lekkasje av blod eller væske fra operasjonssår
- hevelse i armer/bein
- smerter i armer/bein
- nedsatt nyrefunksjon (kan ses i tester som utføres av legen din)
- feber
- magesmerter, fordøyelsesbesvær, kvalme eller oppkast, forstoppelse, diaré
- lavt blodtrykk (symptomer kan være svimmelhet eller besvimelse når man reiser seg)
- generelt nedsatt styrke og energi (svakhet, tretthet), hodepine, svimmelhet
- utslett, kløe i huden
- blodprøver kan vise forhøyede nivåer for visse leverenzymer

Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 brukere)
- blødninger i hjernen eller innsiden av hodeskallen (se ovenfor, tegn på blødning)
- blødning i et ledd som forårsaker smerter og hevelse
- lavt antall blodplater (trombocytopeni). Blodplater bidrar til at blodet levrer seg.
- allergiske reaksjoner, inkludert allergiske hudreaksjoner
- nedsatt leverfunksjon (kan ses i tester som utføres av legen din)
- blodprøver kan vise økte nivåer av bilirubin, enkelte bukspyttkjertel- eller leverenzymer eller økt antall blodplater
- besvimelse
- føle seg uvel
- rask hjerterytme
- munntørrhet
- elveblest

Sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 1000 brukere)
- blødninger i en muskel
- nedsatt gallefunksjon (kolestase), leverbetennelse inkludert leverskade (hepatitt, inkludert hepatocellulær skade)
- gulfarging av hud og øyne (gulsott)
- lokale hevelser
- ansamling av blod (hematom) i lysken som skyldes en komplikasjon etter inngrep i hjertet der et kateter settes inn en blodåre i beinet (pseudoaneurisme).

Svært sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 10 000 brukere)
- opphopning av eosinofiler, en type hvite granulocytiske blodceller som forårsaker betennelse i lungene (eosinofil lungebetennelse)

Ikke kjent (frekvensen kan ikke bestemmes ut ifra tilgjengelig informasjon)
- nyresvikt etter en alvorlig blødning
- blødning i nyren, noen ganger med blod i urinen, som fører til at nyrene ikke fungerer ordentlig (antikoagulantrelatert nefropati)
- økt trykk i muskler i bein eller armer etter en blødning. Dette kan føre til smerter, hevelser, endret sansefornemmelse, nummenhet eller lammelse (kompartmentsyndrom etter en blødning)

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Xarelto

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på hvert blister eller boks etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Knuste tabletter
Knuste rivaroksabantabletter er stabile i vann og i eplepuré i opptil 4 timer.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Xarelto
- Virkestoff er rivaroksaban. Hver tablett inneholder 10 mg rivaroksaban.
- Andre innholdsstoffer er:
  Tablettkjerne: Mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat, hypromellose (2910), natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat. Se avsnitt 2 "Xarelto inneholder laktose og natrium".
  Tablett filmdrasjering: Makrogol (3350), hypromellose (2910), titandioksid (E 171), rødt jernoksid (E 172).

Hvordan Xarelto ser ut og innholdet i pakningen
Xarelto 10 mg filmdrasjerte tablettene er lyserøde, runde, bikonvekse og merket med BAYER-korset på den ene siden og "10" og en trekant på den andre.
De leveres
- i blistere i esker med 5, 10, 14, 28, 30 eller 98 filmdrasjerte tabletter eller
- i endoseblistere i esker med 10 x 1 eller 100 x 1 eller
- i multipakninger med 10 esker som hver inneholder 10 x 1 filmdrasjerte tabletter eller
- i bokser med 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tilvirker

Tilvirkeren kan identifiseres via batchnummeret som står på siden av esken eller på hvert blister eller boks:

- Dersom første og andre bokstav er BX, er tilvirkeren
  Bayer AG
  Kaiser-Wilhelm-Allee
  51368 Leverkusen
  Tyskland

- Dersom første og andre bokstav er IT, er tilvirkeren
  Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
  Via delle Groane, 126
  20024 Garbagnate Milanese
  Italia

- Dersom første og andre bokstav er BT, er tilvirkeren
  Bayer Bitterfeld GmbH
  Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
  06803 Bitterfeld-Wolfen
  Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet.

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: +45-45 235 000

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

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

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu/, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Xarelto 15 mg filmdrasjerte tabletter
Xarelto 20 mg filmdrasjerte tabletter
rivaroksaban

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Xarelto er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Xarelto
3. Hvordan du bruker Xarelto
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Xarelto
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Xarelto er og hva det brukes mot

Xarelto inneholder virkestoffet rivaroksaban.
Xarelto brukes hos voksne til:
- forebygging av blodpropp i hjernen (slag) eller andre blodårer i kroppen din dersom du har en form for uregelmessig hjerterytme som kalles ikke-klaffeassosiert atrieflimmer.
- behandling av blodpropper i blodårer (vener) i beina dine (dyp venetrombose) og i blodårer i lungene (lungeemboli), og til å forebygge at blodpropper oppstår på nytt i blodårer i beina dine og/eller lungene.

Xarelto brukes hos barn og ungdom under 18 år og med en kroppsvekt på 30 kg eller mer til å:
- behandle blodpropper og forhindre tilbakevendende blodpropper i venene eller i blodkarene i lungene, etter innledende behandling på minst 5 dager med legemidler som injiseres, som brukes til å behandle blodpropper.

Xarelto tilhører en gruppe legemidler som kalles antitrombotiske midler. Det virker ved å blokkere en blodkoagulasjonsfaktor (faktor Xa) og minsker dermed blodets tendens til å levre seg.

2. Hva du må vite før du bruker Xarelto

Bruk ikke Xarelto
- hvis du er allergisk overfor rivaroksaban eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- hvis du blør kraftig
- hvis du har en sykdom eller en tilstand i et organ i kroppen som gir økt risiko for alvorlig blødning (f.eks. magesår, skade eller blødning i hjernen, nylig har vært operert i hjernen eller øynene)
- hvis du tar andre legemidler som hemmer blodkoagulasjonen (f.eks. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), unntatt ved bytte av antikoagulerende behandling eller når du får heparin via en vene- eller arterieslange for å holde den åpen.
- hvis du har en leversykdom som fører til økt blødningsrisiko
- hvis du er gravid eller ammer

Bruk ikke Xarelto, og informer legen din hvis noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler
Snakk med lege eller apotek før du bruker Xarelto.

Vis forsiktighet ved bruk av Xarelto
- hvis du har økt blødningsrisiko, som kan være tilfelle ved for eksempel:
  - alvorlig nyresykdom for voksne og moderat eller alvorlig nyresykdom for barn og ungdom, da nyrefunksjonen din kan påvirke den mengden legemiddel som er aktiv i kroppen din
  - dersom du tar andre legemidler som hemmer blodkoagulasjonen (f.eks. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), ved bytte av antikoagulerende behandling eller når du får heparin via en vene- eller arterieslange for å holde slangen åpen (se avsnittet "Andre legemidler og Xarelto")
  - blødningsforstyrrelser
  - svært høyt blodtrykk, som ikke kontrolleres med medisinsk behandling
  - sykdom i mage eller tarm som kan gi blødninger, f.eks. betennelse i tarm eller mage, eller betennelse i øsofagus (spiserør), f.eks. pga. gastroøsofageal refluks (sykdom der magesyre kommer opp i spiserøret) eller svulster i magen, i tarmene, i kjønnsorganene eller i urinveiene
  - et problem med blodårene i øynene (retinopati)
  - en lungesykdom der bronkiene utvides og fylles med puss (bronkiektasi), eller tidligere blødninger i lungene
- hvis du har en kunstig hjerteklaff
- hvis du vet at du har en sykdom som kalles antifosfolipidsyndrom (en sykdom i immunsystemet som forårsaker økt risiko for blodpropp) må du informere legen din om det. Legen vil bestemme om det er nødvendig å endre behandlingen
- hvis legen din har påvist ustabilt blodtrykk hos deg, eller det er planlagt at du skal ha annen behandling eller operasjon for å fjerne en blodpropp fra lungene

Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg, må du informere legen din før du tar Xarelto. Legen vil bestemme om du skal behandles med dette legemidlet og om du trenger tettere oppfølging.

Hvis du har behov for en operasjon
- er det svært viktig at du tar Xarelto før og etter operasjonen nøyaktig på de tidspunktene legen har fortalt deg.
- Hvis det under operasjonen din skal benyttes et kateter eller gis en injeksjon i ryggsøylen (f.eks. epidural- eller spinalanestesi eller smertelindring):
  - er det svært viktig at du før og etter injeksjonen eller fjerning av kateteret tar Xarelto nøyaktig på de tidspunktene legen har fortalt deg
  - fortell legen umiddelbart hvis du føler nummenhet eller svakhet i bena, eller har problemer med tarmen eller urinblæren etter avsluttet bedøvelse, fordi akuttbehandling er nødvendig.

Barn og ungdom
Xarelto- tabletter er **ikke anbefalt til barn som veier under 30 kg.**
Det er ikke tilstrekkelig informasjon om bruk av Xarelto hos barn og ungdom ved indikasjon for voksne.

Andre legemidler og Xarelto
Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

- Hvis du tar
  - visse legemidler mot soppinfeksjoner (f.eks. flukokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), med mindre de bare påføres huden
  - ketokonazol tabletter (brukes til behandling av Cushings syndrom – når kroppen produserer for mye kortisol)
  - visse legemidler mot bakterieinfeksjoner (f.eks. klaritromycin, erytromycin)
  - visse antivirale legemidler mot HIV/AIDS (f.eks. ritonavir)
  - andre legemidler som hemmer blodkoagulasjonen (f.eks. enoksaparin, klopidogrel eller såkalte vitamin K-antagonister slik som warfarin og acenokumarol)
  - betennelsesdempende og smertestillende legemidler (f.eks. naproksen eller acetylsalisylsyre)
  - dronedaron, et legemiddel til behandling av uregelmessig hjerterytme
  - visse legemidler for behandling av depresjon (selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI))

  Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg, må du informere legen før du tar Xarelto, fordi effekten av Xarelto kan bli forsterket. Legen vil bestemme om du skal behandles med dette legemidlet og om du trenger tettere oppfølging.
  Dersom legen tror det er økt risiko for å utvikle sår i mage eller tarm, kan han også gi deg forebyggende behandling mot magesår.

- Hvis du tar
  - visse legemidler til behandling av epilepsi (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)
  - prikkperikum (*Hypericum perforatum***)**, et naturlegemiddel brukt ved depresjon
  - rifampicin, et antibiotikum

  Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg, må du informere legen din før du tar Xarelto, fordi effekten av Xarelto kan bli redusert. Legen vil bestemme om du skal behandles med Xarelto og om du trenger tettere oppfølging.

Graviditet og amming
Ikke bruk Xarelto hvis du er gravid eller ammer. Hvis det er en mulighet for at du kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon mens du tar Xarelto. Hvis du blir gravid mens du tar dette legemidlet, må du fortelle legen om det umiddelbart. Han/hun vil bestemme hvordan du skal behandles.

Kjøring og bruk av maskiner
Xarelto kan gi svimmelhet (vanlig bivirkning) eller besvimelse (mindre vanlig bivirkning) (se avsnitt 4, "Mulige bivirkninger"). Du bør ikke kjøre bil, sykle eller bruke verktøy eller maskiner dersom du har disse symptomene.

Xarelto inneholder laktose og natrium
Hvis legen din har fortalt deg at du ikke tåler visse sukkerarter, må du kontakte legen før du tar dette legemidlet.
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Xarelto

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Du må ta Xarelto sammen med et måltid.
Svelg helst tabletten(e) med vann.

Rådfør deg med legen om alternative måter å ta Xarelto på dersom du har problemer med å svelge tabletten hel. Tabletten kan knuses og blandes med vann eller eplepuré umiddelbart før du tar den. Spis mat umiddelbart etter inntak av denne blandingen.
Dersom nødvendig kan legen gi deg den knuste tabletten via en magesonde.

Hvor mye skal du ta

- **Voksne**
  - Til forebygging av blodpropp i hjernen (slag) eller andre blodårer i kroppen din
    Den anbefalte dosen er én tablett Xarelto 20 mg én gang daglig.
    Dersom du har nyreproblemer, kan dosen reduseres til én tablett Xarelto 15 mg én gang daglig.

    Dersom du har behov for et inngrep for å behandle trange blodårer i hjertet ditt (kalles utblokking eller PCI (perkutan koronarintervensjon) med innsetting av en stent), er det begrenset erfaring med å redusere dosen til én tablett Xarelto 15 mg én gang daglig (eller til én tablett Xarelto 10 mg én gang daglig dersom du har nedsatt nyrefunksjon) i tillegg til et såkalt platehemmende legemiddel, som klopidogrel.

  - Til behandling av blodpropper i blodårer (vener) i beina dine og blodpropper i blodårer i lungene og for å forebygge at blodpropper kommer tilbake
    Den anbefalte dosen er én tablett Xarelto 15 mg to ganger daglig de første 3 ukene. Ved fortsatt behandling etter disse 3 ukene er den anbefalte dosen én tablett Xarelto 20 mg én gang daglig.
    Etter minst 6 måneder med blodkoagulasjonsbehandling, kan legen bestemme om behandling skal fortsette med enten én 10 mg tablett én gang daglig eller én 20 mg tablett én gang daglig.
    Dersom du har nyreproblemer og tar én tablett Xarelto 20 mg én gang daglig, og risikoen for blødning er større enn risikoen for å få en ny blodpropp, kan legen bestemme at dosen skal reduseres til én tablett Xarelto 15 mg én gang daglig ved behandling etter 3 uker.

- **Barn og ungdom**

Dosen av Xarelto avhenger av kroppsvekten og beregnes av legen.

- Den anbefalte dosen for barn og ungdom med en **kroppsvekt på mellom 30 kg og under 50 kg** er én tablett med **Xarelto 15 mg** én gang daglig.
- Den anbefalte dosen for barn og ungdom med en **kroppsvekt på 50 kg** eller mer er én tablett **Xarelto 20 mg** én gang daglig.

Ta hver Xarelto-dose med drikke (for eksempel vann eller juice) i løpet av et måltid. Ta tablettene hver dag til ca. samme tidspunkt. Det kan være lurt å stille inn en alarm for å minne deg på å ta tabletten.
Til foreldre og omsorgspersoner: Påse at barnet får i seg hele dosen.

Ettersom Xarelto-dosen er basert på kroppsvekt er det viktig å holde alle planlagte legetimer fordi det kan hende at dosen må justeres etter hvert som vekten endrer seg.
Aldri juster Xarelto-dosen selv. Legen justerer dosen om nødvendig.

Ikke del opp tabletten i et forsøk på å ta en del av en tablettdose. Hvis det er nødvendig å ta en lavere dose, skal du bruke en alternativ presentasjon av Xarelto som granulat til mikstur, suspensjon.
For barn og ungdom som ikke er i stand til å svelge tabletter hele, skal Xarelto granulat til mikstur, suspensjon brukes.
Hvis mikstur, suspensjon ikke er tilgjengelig, kan du knuse Xarelto-tabletten og blande den med vann eller eplepuré umiddelbart før den skal tas. Spis noe etter at du har tatt miksturen. Hvis det er nødvendig, kan legen også gi den knuste Xarelto-tabletten via magesonde.

Dersom du gulper opp dosen eller kaster opp

- under 30 minutter etter å ha tatt Xarelto, skal du ta en ny dose.
- mer enn 30 minutter etter å ha tatt Xarelto, skal du **ikke** ta en ny dose. I et slikt tilfelle skal du ta neste Xarelto-dose til vanlig tid.

Kontakt legen dersom du stadig gulper opp dosen eller kaster opp etter å ha tatt Xarelto.

Når skal du ta Xarelto
Ta tabletten(e) hver dag til legen sier at du skal slutte.
Forsøk å ta tabletten(e) til samme tid hver dag, da blir det lettere å huske det.
Legen din vil bestemme hvor lenge du må fortsette behandlingen.

For å unngå blodpropp i hjernen (slag) og andre blodårer i kroppen:
Dersom du må gjennomgå en prosedyre som kalles konvertering for å gjenopprette normal hjerterytme, må du ta Xarelto til de tidspunktene legen har fortalt deg.

Dersom du har glemt å ta Xarelto
- Voksne, barn og ungdom:
  Dersom du tar én 20 mg tablett eller én 15 mg tablett **én** gang daglig og har glemt en dose, tar du den så snart du husker det. Ta ikke mer enn én tablett på samme dag som erstatning for en glemt dose. Ta neste tablett neste dag, og fortsett med å ta én tablett én gang daglig som normalt.

- Voksne:
  Dersom du tar én 15 mg tablett **to** ganger daglig og har glemt en dose, tar du den så snart du husker det. Ta ikke mer enn to 15 mg tabletter på samme dag. Hvis du har glemt en dose, kan du ta to 15 mg tabletter på samme tid for å få tatt to tabletter (30 mg) på én dag. Neste dag fortsetter du å ta én 15 mg tablett to ganger daglig som normalt.

Dersom du tar for mye av Xarelto
Kontakt legen din umiddelbart hvis du har tatt for mange Xarelto-tabletter. Hvis du tar for mye Xarelto, øker blødningsrisikoen.

Dersom du avbryter behandling med Xarelto
Du må ikke slutte å ta Xarelto uten først å snakke med legen din. Xarelto brukes nemlig til å behandle og forebygge alvorlige tilstander.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Xarelto forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Som alle lignende legemidler som forhindrer dannelse av blodpropper, kan Xarelto forårsake blødning som kan være livstruende. Store blødninger kan føre til plutselig fall i blodtrykket (sjokk). I noen tilfeller er det ikke sikkert blødningen er merkbar for deg.

Snakk med lege umiddelbart dersom du eller barnet ditt får noen av følgende bivirkninger:
- **Tegn på blødning**
  - blødninger i hjernen eller innsiden av hodeskallen (symptomer kan omfatte hodepine, svakhet i en side, oppkast, anfall, nedsatt bevissthetsnivå og stiv nakke.
    Dette er en alvorlig medisinsk nødsituasjon. Oppsøk lege umiddelbart!)
  - langvarig eller kraftig blødning
  - uttalt svakhet, tretthet, blekhet, svimmelhet, hodepine, uforklarlig hevelse, pustevansker, brystsmerter eller hjertekrampe (angina pectoris).

  Legen kan bestemme at du skal følges opp tettere, eller at behandlingen skal endres.

- **Tegn på alvorlige hudreaksjoner**
  - hissig utslett som sprer seg, blemmer eller sår på slimhinnene, f.eks. i munnen eller øynene (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse).
  - en legemiddelreaksjon som gir utslett, feber, betennelse i indre organer, unormale tilstander i blodet og systemisk sykdom (DRESS-syndrom).

  Hyppigheten av disse bivirkningene er svært sjeldne (opptil 1 av 10 000 brukere).

Tegn på alvorlige allergiske reaksjoner
- hevelser i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg, vanskeligheter med å svelge, elveblest og pusteproblemer, plutselig blodtrykksfall.

Hyppigheten av allergiske reaksjoner er svært sjeldne (anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk, forekommer hos opptil 1 av 10 000 brukere) og mindre vanlige (angioødem og allergisk ødem, forekommer hos opptil 1 av 100 brukere).

Samlet liste over mulige bivirkninger som ble funnet hos voksne, barn og ungdom
Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 brukere)
- nedsatt antall røde blodceller, som kan gjøre huden blek og forårsake svakhet eller pustevansker
- blødning i mage eller tarm, blødning i kjønnsorganer eller urinveier (inkludert blod i urinen og sterke menstruasjonsblødninger), neseblødning, blødninger i tannkjøttet
- blødning i øynene (inkludert blødninger i det hvite i øynene)
- blødning i vev eller et hulrom i kroppen (hematom, blåmerker)
- hoste opp blod
- blødninger fra huden eller under huden
- blødning etter en operasjon
- lekkasje av blod eller væske fra operasjonssår
- hevelse i armer/bein
- smerter i armer/bein
- nedsatt nyrefunksjon (kan ses i tester som utføres av legen)
- feber
- magesmerter, fordøyelsesbesvær, kvalme eller oppkast, forstoppelse, diaré
- lavt blodtrykk (symptomer kan være svimmelhet eller besvimelse når man reiser seg)
- generelt nedsatt styrke og energi (svakhet, tretthet), hodepine, svimmelhet
- utslett, kløe i huden
- blodprøver kan vise forhøyede nivåer for visse leverenzymer

Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 brukere)
- blødninger i hjernen eller innsiden av hodeskallen (se ovenfor, tegn på blødning)
- blødning i et ledd som forårsaker smerter og hevelse
- lavt antall blodplater (trombocytopeni). Blodplater bidrar til at blodet levrer seg.
- allergiske reaksjoner, inkludert allergiske hudreaksjoner
- nedsatt leverfunksjon (kan ses i tester som utføres av legen din)
- blodprøver kan vise økte nivåer av bilirubin, enkelte bukspyttkjertel- eller leverenzymer eller økt antall blodplater
- besvimelse
- føle seg uvel
- rask hjerterytme
- munntørrhet
- elveblest

Sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 1000 brukere)
-blødninger i en muskel
- nedsatt gallefunksjon (kolestase), leverbetennelse inkludert leverskade (hepatitt, inkludert hepatocellulær skade)
- gulfarging av hud og øyne (gulsott)
- lokale hevelser
- ansamling av blod (hematom) i lysken som skyldes en komplikasjon etter inngrep i hjertet der et kateter settes inn i arterien i beinet (pseudoaneurisme).

Svært sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 10 000 brukere)
- opphopning av eosinofiler, en type hvite granulocytiske blodceller som forårsaker betennelse i lungene (eosinofil lungebetennelse)

Ikke kjent (frekvensen kan ikke bestemmes ut ifra tilgjengelig informasjon)
- nyresvikt etter en alvorlig blødning
- blødning i nyren, noen ganger med blod i urinen, som fører til at nyrene ikke fungerer ordentlig (antikoagulantrelatert nefropati)

- økt trykk i muskler i bein eller armer etter en blødning. Dette kan føre til smerter, hevelser, endret sansefornemmelse, nummenhet eller lammelse (kompartmentsyndrom etter en blødning)

Bivirkninger hos barn og ungdom
Generelt sett var bivirkningene som ble observert hos barn og ungdom behandlet med Xarelto, tilsvarende typen som ble observert hos voksne, og var hovedsakelig av mild til moderat alvorlighetsgrad.

Bivirkninger som ble observert oftere hos barn og ungdom:

Svært vanlige (forekommer hos flere enn 1 av 10 brukere)
- hodepine
- feber
- neseblødning
- oppkast

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 brukere)
- økt hjerterytme
- blodprøver kan vise en økning i bilirubin (gallepigment)
- trombocytopeni (lavt antall blodplater, som er cellene som hjelper blodet med å koagulere)
- kraftig menstruasjonsblødning

Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 brukere)
- blodprøver som viser en økning i en underkategori av bilirubin (direkte bilirubin, gallepigment)

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Xarelto

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på hvert blister eller boks etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Knuste tabletter
Knuste rivaroksabantabletter er stabile i vann og i eplepuré i opptil 4 timer.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Xarelto
- Virkestoff er rivaroksaban. Hver tablett inneholder 15 mg eller 20 mg rivaroksaban.
- Andre innholdsstoffer er:
  Tablettkjerne: Mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat, hypromellose (2910), natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat. Se avsnitt 2 "Xarelto inneholder laktose og natrium".
  Tablett filmdrasjering: Makrogol (3350), hypromellose (2910), titandioksid (E 171), rødt jernoksid (E 172).

Hvordan Xarelto ser ut og innholdet i pakningen
Xarelto 15 mg filmdrasjerte tablettene er røde, runde, bikonvekse og merket med BAYER-korset på den ene siden og "15" og en trekant på den andre.
De leveres
- i blistere i esker med 10, 14, 28, 42 eller 98 filmdrasjerte tabletter eller
- i endoseblistere i esker med 10 x 1 eller 100 x 1 eller
- i multipakninger med 10 esker som hver inneholder 10 x 1 filmdrasjerte tabletter eller
- i bokser med 100 filmdrasjerte tabletter.

Xarelto 20 mg filmdrasjerte tablettene er brunrøde, runde, bikonvekse og merket med BAYER-korset på den ene siden og "20" og en trekant på den andre.
De leveres
- i blistere i esker med 10, 14, 28 eller 98 filmdrasjerte tabletter eller
- i endoseblistere i esker med 10 x 1 eller 100 x 1 eller
- i multipakninger med 10 esker som hver inneholder 10 x 1 filmdrasjerte tabletter eller
- i bokser med 100 filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tilvirker

Tilvirkeren kan identifiseres via batchnummeret som står på siden av esken eller på hvert blister eller boks:

- Dersom første og andre bokstav er BX, er tilvirkeren
  Bayer AG
  Kaiser-Wilhelm-Allee
  51368 Leverkusen
  Tyskland

- Dersom første og andre bokstav er IT, er tilvirkeren
  Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
  Via delle Groane, 126
  20024 Garbagnate Milanese
  Italia

- Dersom første og andre bokstav er BT, er tilvirkeren
  Bayer Bitterfeld GmbH
  Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
  06803 Bitterfeld-Wolfen
  Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV

Тел: +359-(0)2-424 72 80

Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 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

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

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu/, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Xarelto 15 mg filmdrasjerte tabletter
Xarelto 20 mg filmdrasjerte tabletter

Startpakning
Skal ikke brukes av barn.
rivaroksaban

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Xarelto er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Xarelto
3. Hvordan du bruker Xarelto
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Xarelto
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Xarelto er og hva det brukes mot

Xarelto inneholder virkestoffet rivaroksaban og brukes hos voksne til:
- behandling av blodpropper i blodårer (vener) i beina dine (dyp venetrombose) og i blodårer i lungene (lungeemboli), og til å forebygge at blodpropper oppstår på nytt i blodårer i beina dine og/eller lungene.

Xarelto tilhører en gruppe legemidler som kalles antitrombotiske midler. Det virker ved å blokkere en blodkoagulasjonsfaktor (faktor Xa) og minsker dermed blodets tendens til å levre seg.

2. Hva du må vite før du bruker Xarelto

Bruk ikke Xarelto
- hvis du er allergisk overfor rivaroksaban eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- hvis du blør kraftig
- hvis du har en sykdom eller en tilstand i et organ i kroppen som gir økt risiko for alvorlig blødning (f.eks. magesår, skade eller blødning i hjernen, nylig har vært operert i hjernen eller øynene)
- hvis du tar andre legemidler som hemmer blodkoagulasjonen (f.eks. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), unntatt ved bytte av antikoagulerende behandling eller når du får heparin via en vene- eller arterieslange for å holde den åpen.
- hvis du har en leversykdom som fører til økt blødningsrisiko
- hvis du er gravid eller ammer

Bruk ikke Xarelto, og informer legen din hvis noe av dette gjelder deg.

Advarsler og forsiktighetsregler
Snakk med lege eller apotek før du bruker Xarelto.

Vis forsiktighet ved bruk av Xarelto

- hvis du har økt blødningsrisiko, som kan være tilfelle ved for eksempel:
  - alvorlig nyresykdom, da nyrefunksjonen din kan påvirke den mengden legemiddel som er aktiv i kroppen din
  - dersom du tar andre legemidler som hemmer blodkoagulasjonen (f.eks. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), ved bytte av antikoagulerende behandling eller når du får heparin via en vene- eller arterieslange for å holde slangen åpen (se avsnittet "Andre legemidler og Xarelto")
  - blødningsforstyrrelser
  - svært høyt blodtrykk, som ikke kontrolleres med medisinsk behandling
  - sykdom i mage eller tarm som kan gi blødninger, f.eks. betennelse i tarm eller mage, eller betennelse i øsofagus (spiserør), f.eks. pga. gastroøsofageal refluks (sykdom der magesyre kommer opp i spiserøret) eller svulster i magen, i tarmene, i kjønnsorganene eller i urinveiene
  - et problem med blodårene i øynene (retinopati)
  - en lungesykdom der bronkiene utvides og fylles med puss (bronkiektasi), eller tidligere blødninger i lungene
- hvis du har en kunstig hjerteklaff
- hvis du vet at du har en sykdom som kalles antifosfolipidsyndrom (en sykdom i immunsystemet som forårsaker økt risiko for blodpropp) må du informere legen din om det. Legen vil bestemme om det er nødvendig å endre behandlingen
- hvis legen din har påvist ustabilt blodtrykk hos deg, eller det er planlagt at du skal ha annen behandling eller operasjon for å fjerne en blodpropp fra lungene

Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg, må du informere legen din før du tar Xarelto. Legen vil bestemme om du skal behandles med dette legemidlet og om du trenger tettere oppfølging.

Hvis du har behov for en operasjon

- er det svært viktig at du tar Xarelto før og etter operasjonen nøyaktig på de tidspunktene legen har fortalt deg.
- Hvis det under operasjonen din skal benyttes et kateter eller gis en injeksjon i ryggsøylen (f.eks. epidural- eller spinalbedøvelse eller smertelindring):
  - er det svært viktig at du før og etter injeksjonen eller fjerning av kateteret tar Xarelto nøyaktig på de tidspunktene legen har fortalt deg
  - fortell legen umiddelbart hvis du føler nummenhet eller svakhet i bena, eller har problemer med tarmen eller urinblæren etter avsluttet bedøvelse, fordi akuttbehandling er nødvendig.

Barn og ungdom

Xarelto startpakning er **ikke anbefalt til barn og ungdom under 18 år** fordi den er spesielt utviklet for startbehandling hos voksne pasienter og er ikke egnet for bruk hos barn og ungdom.

Andre legemidler og Xarelto

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

- Hvis du tar
  - visse legemidler mot soppinfeksjoner (f.eks. flukokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), med mindre de bare påføres huden
  - ketokonazol tabletter (brukes til behandling av Cushings syndrom – når kroppen produserer for mye kortisol)
  - visse legemidler mot bakterieinfeksjoner (f.eks. klaritromycin, erytromycin)
  - visse antivirale legemidler mot HIV/AIDS (f.eks. ritonavir)
  - andre legemidler som hemmer blodkoagulasjonen (f.eks. enoksaparin, klopidogrel eller såkalte vitamin K-antagonister slik som warfarin og acenokumarol)
  - betennelsesdempende og smertestillende legemidler (f.eks. naproksen eller acetylsalisylsyre)
  - dronedaron, et legemiddel til behandling av uregelmessig hjerterytme
  - visse legemidler for behandling av depresjon (selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI))

Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg, må du informere legen før du tar Xarelto, fordi effekten av Xarelto kan bli forsterket. Legen vil bestemme om du skal behandles med dette legemidlet og om du trenger tettere oppfølging.
Dersom legen tror det er økt risiko for å utvikle sår i mage eller tarm, kan han også gi deg forebyggende behandling mot magesår.

- Hvis du tar
  - visse legemidler til behandling av epilepsi (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)
  - prikkperikum (*Hypericum perforatum*), et naturlegemiddel brukt ved depresjon
  - rifampicin, et antibiotikum

  Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg, må du informere legen din før du tar Xarelto, fordi effekten av Xarelto kan bli redusert. Legen vil bestemme om du skal behandles med Xarelto og om du trenger tettere oppfølging.

Graviditet og amming
Ikke bruk Xarelto hvis du er gravid eller ammer. Hvis det er en mulighet for at du kan bli gravid, må du bruke sikker prevensjon mens du tar Xarelto. Hvis du blir gravid mens du tar dette legemidlet, må du fortelle legen om det umiddelbart. Han/hun vil bestemme hvordan du skal behandles.

Kjøring og bruk av maskiner
Xarelto kan gi svimmelhet (vanlig bivirkning) eller besvimelse (mindre vanlig bivirkning) (se avsnitt 4, "Mulige bivirkninger"). Du bør ikke kjøre bil, sykle eller bruke verktøy eller maskiner dersom du har disse symptomene.

Xarelto inneholder laktose og natrium
Hvis legen din har fortalt deg at du ikke tåler visse sukkerarter, må du kontakte legen før du tar dette legemidlet.
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som"natriumfritt".

3. Hvordan du bruker Xarelto

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Du må ta Xarelto sammen med et måltid.
Svelg helst tabletten(e) med vann.

Rådfør deg med legen om alternative måter å ta Xarelto på dersom du har problemer med å svelge tabletten hel. Tabletten kan knuses og blandes med vann eller eplepuré umiddelbart før du tar den. Spis mat umiddelbart etter inntak av denne blandingen.
Dersom nødvendig kan legen gi deg den knuste tabletten via en magesonde.

Hvor mye skal du ta
Den anbefalte dosen er én tablett Xarelto 15 mg to ganger daglig de første 3 ukene. Ved fortsatt behandling etter disse 3 ukene er den anbefalte dosen én tablett Xarelto 20 mg én gang daglig.
Denne startpakningen med Xarelto 15 mg og 20 mg tabletter skal kun brukes de første 4 ukene av behandlingen.
Når du er ferdig med denne startpakningen, fortsetter du med Xarelto 20 mg én gang daglig slik som legen din har fortalt deg.
Dersom du har nyreproblemer og risikoen for blødning er større enn risikoen for å få en ny blodpropp, kan legen bestemme at dosen skal reduseres til én tablett Xarelto 15 mg én gang daglig for behandling etter 3 uker.

Når skal du ta Xarelto
Ta tabletten(e) hver dag til legen sier at du skal slutte.
Forsøk å ta tabletten(e) til samme tid hver dag, da blir det lettere å huske det.
Legen din vil bestemme hvor lenge du må fortsette behandlingen.

Dersom du tar for mye av Xarelto
Kontakt legen din umiddelbart hvis du har tatt for mange Xarelto-tabletter. Hvis du tar for mye Xarelto, øker blødningsrisikoen.

Dersom du har glemt å ta Xarelto
- Dersom du tar én 15 mg tablett to ganger daglig og har glemt en dose, tar du den så snart du husker det. Ta ikke mer enn to 15 mg tabletter på samme dag. Hvis du har glemt en dose, kan du ta to 15 mg tabletter på samme tid for å få tatt totalt to tabletter (30 mg) på én dag. Neste dag fortsetter du å ta én 15 mg tablett to ganger daglig som normalt.

- Dersom du tar én 20 mg tablett én gang daglig og har glemt en dose, tar du den så snart du husker det. Ta ikke mer enn én tablett på samme dag som erstatning for en glemt dose. Ta neste tablett neste dag, og fortsett med å ta én tablett én gang daglig som normalt.

Dersom du avbryter behandling med Xarelto
Du må ikke slutte å ta Xarelto uten først å snakke med legen din. Xarelto brukes nemlig til å behandle og forebygge alvorlige tilstander.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan Xarelto forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Som alle lignende legemidler som forhindrer dannelse av blodpropper , kan Xarelto forårsake blødning som kan være livstruende. Store blødninger kan føre til plutselig fall i blodtrykket (sjokk). I noen tilfeller er det ikke sikkert blødningen er merkbar for deg.

Snakk med lege umiddelbart dersom du opplever noen av følgende bivirkninger:
- **Tegn på blødning**
  - blødninger i hjernen eller innsiden av hodeskallen (symptomer kan omfatte hodepine, svakhet i en side, oppkast, anfall, nedsatt bevissthetsnivå og stiv nakke.
    Dette er en alvorlig medisinsk nødsituasjon. Oppsøk lege umiddelbart!)
  - langvarig eller kraftig blødning
  - uttalt svakhet, tretthet, blekhet, svimmelhet, hodepine, uforklarlig hevelse, pustevansker, brystsmerter eller hjertekrampe (angina pectoris).

  Legen kan bestemme at du skal følges opp tettere, eller at behandlingen skal endres.

- **Tegn på alvorlige hudreaksjoner**
  - hissig utslett som sprer seg, blemmer eller sår på slimhinnene, f.eks. i munnen eller øynene (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse).
  - en legemiddelreaksjon som gir utslett, feber, betennelse i indre organer, unormale tilstander i blodet og systemisk sykdom (DRESS-syndrom).

  Hyppigheten av disse bivirkningene er svært sjeldne (opptil 1 av 10 000 brukere).

Tegn på alvorlige allergiske reaksjoner
- hevelser i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg, vanskeligheter med å svelge, elveblest og pusteproblemer, plutselig blodtrykksfall.

Hyppigheten av allergiske reaksjoner er svært sjeldne (anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk, forekommer hos opptil 1 av 10 000 brukere) og mindre vanlige (angioødem og allergisk ødem, forekommer hos opptil 1 av 100 brukere).

Samlet liste over mulige bivirkninger

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 brukere)
- nedsatt antall røde blodceller, som kan gjøre huden blek og forårsake svakhet eller pustevansker
- blødning i mage eller tarm, blødning i kjønnsorganer eller urinveier (inkludert blod i urinen og sterke menstruasjonsblødninger), neseblødning, blødninger i tannkjøttet
- blødning i øynene (inkludert blødninger i det hvite i øynene)
- blødning i vev eller et hulrom i kroppen (hematom, blåmerker)
- hoste opp blod
- blødninger fra huden eller under huden
- blødning etter en operasjon
- lekkasje av blod eller væske fra operasjonssår
- hevelse i armer/bein
- smerter i armer/bein
- nedsatt nyrefunksjon (kan ses i tester som utføres av legen)
- feber
- magesmerter, fordøyelsesbesvær, kvalme eller oppkast, forstoppelse, diaré
- lavt blodtrykk (symptomer kan være svimmelhet eller besvimelse når man reiser seg)
- generelt nedsatt styrke og energi (svakhet, tretthet), hodepine, svimmelhet
- utslett, kløe i huden
- blodprøver kan vise forhøyede nivåer av visse leverenzymer

Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 brukere)
- blødninger i hjernen eller innsiden av hodeskallen (se ovenfor, tegn på blødning)
- blødning i et ledd som forårsaker smerter og hevelse
- lavt antall blodplater (trombocytopeni). Blodplater bidrar til at blodet levrer seg.
- allergiske reaksjoner, inkludert allergiske hudreaksjoner
- nedsatt leverfunksjon (kan ses i tester som utføres av legen din)
- blodprøver kan vise økte nivåer av bilirubin, enkelte bukspyttkjertel- eller leverenzymer eller økt antall blodplater
- besvimelse
- føle seg uvel
- rask hjerterytme
- munntørrhet
- elveblest

Sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 1000 brukere)
-blødninger i en muskel
- nedsatt gallefunksjon (kolestase), leverbetennelse inkludert leverskade (hepatitt, inkludert hepatocellulær skade)
- gulfarging av hud og øyne (gulsott)
- lokale hevelser
- ansamling av blod (hematom) i lysken som skyldes en komplikasjon etter inngrep i hjertet der et kateter settes inn i arterien i beinet (pseudoaneurisme).

Svært sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 10 000 brukere)
- opphopning av eosinofiler, en type hvite granulocytiske blodceller som forårsaker betennelse i lungene (eosinofil lungebetennelse)

Ikke kjent (frekvensen kan ikke bestemmes ut ifra tilgjengelig informasjon)
- nyresvikt etter en alvorlig blødning
- blødning i nyren, noen ganger med blod i urinen, som fører til at nyrene ikke fungerer ordentlig (antikoagulantrelatert nefropati)
- økt trykk i muskler i bein eller armer etter en blødning. Dette kan føre til smerter, hevelser, endret sansefornemmelse, nummenhet eller lammelse (kompartmentsyndrom etter en blødning)

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Xarelto

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på hver foldekartong etter Utl.dato/EXP.
Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Knuste tabletter
Knuste rivaroksabantabletter er stabile i vann og i eplepuré i opptil 4 timer.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Xarelto
- Virkestoff er rivaroksaban. Hver tablett inneholder henholdsvis 15 mg eller 20 mg rivaroksaban.
- Andre innholdsstoffer er:
  Tablettkjerne: Mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, laktosemonohydrat, hypromellose (2910), natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat. Se avsnitt 2 "Xarelto inneholder laktose og natrium".
  Tablett filmdrasjering: Makrogol (3350), hypromellose (2910), titandioksid (E 171), rødt jernoksid (E 172).

Hvordan Xarelto ser ut og innholdet i pakningen
Xarelto 15 mg filmdrasjerte tablettene er røde, runde, bikonvekse og merket med BAYER-korset på den ene siden og "15" og en trekant på den andre.
Xarelto 20 mg filmdrasjerte tablettene er brunrøde, runde, bikonvekse og merket med BAYER-korset på den ene siden og "20" og en trekant på den andre.
Startpakning for de første 4 ukene: hver pakning med 49 filmdrasjerte tabletter for de første 4 ukene med behandling inneholder:
42 filmdrasjerte tabletter med 15 mg rivaroksaban og 7 filmdrasjerte tabletter med 20 mg rivaroksaban i en foldekartong.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tilvirker

Tilvirkeren kan identifiseres via batchnummeret som står på siden av esken eller på hvert blister eller boks:

- Dersom første og andre bokstav er BX, er tilvirkeren
  Bayer AG
  Kaiser-Wilhelm-Allee
  51368 Leverkusen
  Tyskland

- Dersom første og andre bokstav er IT, er tilvirkeren
  Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
  Via delle Groane, 126
  20024 Garbagnate Milanese
  Italia

- Dersom første og andre bokstav er BT, er tilvirkeren
  Bayer Bitterfeld GmbH
  Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
  06803 Bitterfeld-Wolfen
  Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België / Belgique / Belgien
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България
Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-24 72 80

Česká republika
Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

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

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Xarelto 1 mg/ml granulat til mikstur, suspensjon
rivaroksaban

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig. Dette pakningsvedlegget har blitt skrevet for pasienten («deg») og forelder eller omsorgsperson som skal gi dette legemidlet til barnet.
- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg eller barnet. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner.
- Kontakt lege eller apotek dersom du eller barnet opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Xarelto er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker eller gir Xarelto
3. Hvordan du bruker eller gir Xarelto
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Xarelto
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Xarelto er og hva det brukes mot

Xarelto inneholder virkestoffet rivaroksaban.
Xarelto tilhører en gruppe legemidler som kalles antitrombotiske midler. Det virker ved å blokkere en blodkoagulasjonsfaktor (faktor Xa) og minsker dermed blodets tendens til å levre seg.

Xarelto brukes hos nyfødte babyer født på termin, spedbarn, barn og ungdom under 18 år for å:
- behandle blodpropper og forhindre tilbakevendende blodpropper i venene eller i blodkarene i lungene, etter innledende behandling på minst 5 dager med legemidler som injiseres, som brukes for å behandle blodpropper.

Les og følg bruksanvisningen som følger med dette legemidlet fordi det viser deg hvordan du klargjør og tar eller gir Xarelto mikstur, suspensjon.

2. Hva du må vite før du bruker eller gir Xarelto

Bruk eller gi ikke Xarelto dersom du **eller barnet**
- er allergisk overfor rivaroksaban eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- blør kraftig
- har en sykdom eller en tilstand i et organ i kroppen som gir økt risiko for alvorlig blødning (f.eks. magesår, skade eller blødning i hjernen, nylig har vært operert i hjernen eller øynene)
- tar andre legemidler som hemmer blodkoagulasjonen (f.eks. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), unntatt
  - ved bytte av antikoagulerende behandling eller
  - når du får heparin via en vene- eller arterieslange for å holde den åpen.
- har en leversykdom som er assosiert med økt blødningsrisiko
- er gravid eller ammer

Bruk eller gi ikke Xarelto, og informer legen din hvis noe av dette gjelder deg eller barnet.

Advarsler og forsiktighetsregler
Snakk med lege eller apotek før du bruker Xarelto dersom:
- du eller barnet har økt blødningsrisiko. Dette kan være tilfelle ved for eksempel:
  - moderat eller alvorlig nyresykdom, da nyrefunksjonen kan påvirke den mengden legemiddel som er aktiv i kroppen
  - dersom du eller barnet tar andre legemidler som hemmer blodkoagulasjonen (f.eks. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), hvis disse er helt nødvendige (se avsnittet «Bruk eller gi ikke Xarelto»)
  - blødningsforstyrrelser
  - svært høyt blodtrykk, som ikke kontrolleres med medisinsk behandling
  - sykdom i mage eller tarm som kan gi blødninger, f.eks. betennelse i tarm eller mage, eller betennelse i spiserøret, f.eks. pga. en sykdom der magesyre kommer opp i spiserøret eller svulster i magen, i tarmene, i kjønnsorganene eller i urinveiene
  - et problem med blodårene i øynene (retinopati)
  - en lungesykdom der bronkiene utvides og fylles med puss (bronkiektasi), eller tidligere blødninger i lungene
- du eller barnet har en kunstig hjerteklaff
- du eller barnet har en sykdom som kalles antifosfolipidsyndrom (en sykdom i immunsystemet som forårsaker økt risiko for blodpropp)
- det er påvist ustabilt blodtrykk hos deg eller barnet
- det er planlagt at du skal ha annen behandling eller operasjon for å fjerne en blodpropp fra lungene

Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg eller barnet, **må du informere legen din** før du tar eller gir Xarelto. Legen vil bestemme om du eller barnet skal behandles med dette legemidlet og om om det er behov for tettere oppfølging.

Ikke gi Xarelto til barn under 6 måneder som
- ble født før svangerskapsuke 37 eller
- veier mindre enn 2,6 kg eller
- har blitt ammet eller fått morsmelkerstatning i mindre enn 10 dager

Dosering av Xarelto kan ikke fastslås med sikkerhet i disse tilfellene og har ikke blitt undersøkt hos disse barna.

Hvis du eller barnet har behov for en operasjon
- Det er svært viktig at du tar eller gir Xarelto før og etter operasjonen nøyaktig på de tidspunktene legen har fortalt deg.
- Hvis det under operasjonen skal benyttes et kateter eller gis en injeksjon i ryggsøylen (f.eks. epidural- eller spinalanestesi eller smertelindring):
  - er det svært viktig at du før og etter injeksjonen eller fjerning av kateteret tar eller gir Xarelto nøyaktig på de tidspunktene legen har fortalt deg.
  - fortell legen umiddelbart hvis du eller barnet føler nummenhet eller svakhet i bena, eller har problemer med tarmen eller urinblæren etter avsluttet bedøvelse. I slike tilfeller er akuttbehandling nødvendig.

Barn og ungdom
Xarelto mikstur, suspensjon skal brukes til pasienter under 18 år til å behandle blodpropper og forhindre tilbakevendende blodpropper i venene eller i blodkarene i lungene. Det er ikke tilstrekkelig informasjon om bruk hos barn og ungdom ved andre indikasjoner.

Andre legemidler og Xarelto
Snakk med lege eller apotek dersom du eller barnet bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

- Hvis du eller barnet tar:
  - visse legemidler mot soppinfeksjoner (f.eks. flukokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol), med mindre de bare påføres huden
  - ketokonazol tabletter (brukes til behandling av Cushings syndrom – når kroppen produserer for mye kortisol)
  - visse legemidler mot bakterieinfeksjoner (f.eks. klaritromycin, erytromycin)
  - visse legemidler mot hiv/AIDS (f.eks. ritonavir)
  - andre legemidler som hemmer blodkoagulasjonen (f.eks. enoksaparin, klopidogrel eller såkalte vitamin K-antagonister slik som warfarin og acenokumarol)
  - betennelsesdempende og smertestillende legemidler (f.eks. naproksen eller acetylsalisylsyre)
  - dronedaron, et legemiddel til behandling av uregelmessig hjerterytme
  - visse legemidler for behandling av depresjon (selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI))

  Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg eller barnet**, må du informere legen** før du tar eller gir Xarelto, fordi effekten av Xarelto kan bli forsterket. Legen vil bestemme om du eller barnet skal behandles med dette legemidlet og trenger tettere oppfølging.
  Dersom legen tror det er økt risiko for at du eller barnet utvikler sår i mage eller tarm, kan forebyggende behandling mot magesår være nødvendig.

- Hvis du eller barnet tar:
  - visse legemidler for å behandle epilepsi (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)
  - prikkperikum (*Hypericum perforatum***)**, et naturlegemiddel brukt ved depresjon
  - rifampicin, et antibiotikum

  Hvis noe av dette ovenfor gjelder for deg eller barnet, **må du informere legen** før du tar eller gir Xarelto, fordi effekten av Xarelto kan bli redusert. Legen vil bestemme om du eller barnet skal behandles med Xarelto og trenger tettere oppfølging.

Graviditet og amming
- Hvis du eller ungdommen er gravid eller ammer **skal du ikke ta eller gi Xarelto**.
- Hvis det er en **mulighet** for at du eller ungdommen kan **bli gravid**, må sikker **prevensjon** brukes mens Xarelto tas.
- Hvis du eller ungdommen blir gravid mens dette legemidlet tas, må du fortelle legen om det umiddelbart. Legen vil bestemme videre behandling.

Kjøring og bruk av maskiner
Xarelto kan gi svimmelhet eller besvimelse. Du eller barnet bør ikke kjøre bil, sykle eller bruke verktøy eller maskiner dersom du har disse symptomene.

Xarelto inneholder natriumbenzoat og natrium
Dette legemidlet inneholder 1,8 mg natriumbenzoat (E 211) i hver ml mikstur, suspensjon. Natriumbenzoat (E 211) kan føre til økt hyppighet av gulsott (gulfarging av hud og øyne) hos nyfødte babyer (opptil 4 ukers alder).
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver milliliter, og er så godt som "natriumfritt".

3. Hvordan du bruker eller gir Xarelto

Bruk alltid dette legemidlet eller gi dette legemidlet til barnet nøyaktig slik legen har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Pass på at riktig informasjon om hvor mye og hvor ofte du skal ta eller gi Xarelto er skrevet på det aktuelle området på esken. Hvis ikke, må du be apoteket eller legen om å oppgi den relevante informasjonen.

Bruksanvisning
For hvordan du skal klargjøre og ta eller gi Xarelto mikstur, suspensjon:
- Se bruksanvisningen som følger med esken og
- Se opplæringsvideoen som du har tilgang til via QR-koden som er angitt i pasientkortet som følger med dette legemidlet.

Hvordan du skal ta eller gi dette legemidlet
Ta eller gi Xarelto mikstur, suspensjon i forbindelse med mating (amming eller morsmelkerstatning) eller sammen med et måltid. Hver Xarelto-dose må svelges sammen med en vanlig porsjon væske (for eksempel 20 ml for barn fra 6 måneder og opptil 240 ml for ungdommer). En vanlig porsjon drikke kan være den mengden som vanligvis brukes ved mating (f.eks. morsmelk, morsmelkerstatning, ernæringsdrikke).

Legen kan også gi den ferdig blandede miksturen via en magesonde.

Hvor mye du skal ta eller gi
Xarelto-dosen avhenger av pasientens kroppsvekt. Den blir beregnet av legen som en mengde (volum) i milliliter (ml) med mikstur, suspensjon. Dette skal måles opp ved å bruke den blå sprøyten (sprøyte på enten 1 ml eller 5 ml eller 10 ml, se tabell 1) som følger med pakningen av dette legemidlet. Legen vil forskrive den mengden som er nødvendig, inkludert den aktuelle sprøyten du skal bruke.
Legen vil fortelle hvor mye mikstur, suspensjon du eller barnet må ta.
Legen vil bruke tabellen nedenfor. **Ikke juster dosen selv.**

Alt du trenger for å klargjøre og gi mikstur, suspensjon følger med i pakningen for legemidlet (bortsett fra vann). Bruk kun vann uten kullsyre for å unngå bobler. **Bruk bare sprøyten som følger med** i pakningen til å gi Xarelto for å sikre nøyaktig dosering. Ikke bruk noen annen metode for å gi oppløsningen, f.eks. andre typer sprøyter, skje osv.

Siden Xarelto-dosen er basert på kroppsvekt, er det viktig å møte opp til legetimene fordi det kan være behov for dosejustering etter hvert som vekten endres, spesielt for barn under 12 kg. Dette sikrer at barnet får riktig dose med Xarelto.

Tabell 1: Anbefalt dose for Xarelto hos barn

<table>
<tr><th>Kroppsvekt (kg)</th><th>Enkeltdose*</th><th>Hvor ofte legemidlet skal tas per dag</th><th>Total daglig dose*</th><th>Blå sprøyte som er best egnet</th></tr>
<tr><td>2,6 opptil 3</td><td>0,8 ml</td><td rowspan="8">3 ganger</td><td>2,4 ml</td><td rowspan="2">1 ml</td></tr>
<tr><td>3 opptil 4</td><td>0,9 ml</td><td>2,7 ml</td></tr>
<tr><td>4 opptil 5</td><td>1,4 ml</td><td>4,2 ml</td><td rowspan="6">5 ml</td></tr>
<tr><td>5 opptil 7</td><td>1,6 ml</td><td>4,8 ml</td></tr>
<tr><td>7 opptil 8</td><td>1,8 ml</td><td>5,4 ml</td></tr>
<tr><td>8 opptil 9</td><td>2,4 ml</td><td>7,2 ml</td></tr>
<tr><td>9 opptil 10</td><td>2,8 ml</td><td>8,4 ml</td></tr>
<tr><td>10 opptil 12</td><td>3,0 ml</td><td>9,0 ml</td></tr>
<tr><td>12 opptil 30</td><td>5,0 ml</td><td>2 ganger</td><td>10,0 ml</td><td>5 ml eller 10 ml</td></tr>
<tr><td>30 opptil 50</td><td>15,0 ml</td><td rowspan="2">én gang</td><td>15,0 ml</td><td rowspan="2">10 ml</td></tr>
<tr><td>50 eller mer</td><td>20,0 ml</td><td>20,0 ml</td></tr>
<tr><td colspan="5">* 1 ml mikstur, suspensjon tilsvarer 1 mg rivaroksaban.</td></tr>
</table>

Det kan også hende at legen forskriver tabletter hvis du eller barnet er i stand til å svelge tabletten og veier minst 30 kg.

Tidspunkt du skal ta eller gi Xarelto på
Ta eller gi mikstur, suspensjon slik du har fått beskjed om, hver dag til legen sier at du skal stoppe.

Ta eller gi mikstur, suspensjon på samme tidspunkt hver dag slik at det er lettere å huske. Vurder å stille inn en alarm for å minne deg om det.
Påse at barnet får i seg hele dosen.

Hvis legen har bedt deg om å ta eller gi Xarelto:
- én gang daglig, skal det gjøres med ca. 24 timers mellomrom
- to ganger daglig, skal det gjøres med ca. 12 timers mellomrom
- tre ganger daglig, skal det gjøres med ca. 8 timers mellomrom

Legen kommer til å avgjøre hvor lenge du eller barnet må fortsette med behandlingen.

Dersom du eller barnet gulper opp dosen eller kaster opp
- under 30 minutter etter inntak av Xarelto, skal du ta eller gi en ny dose.
- mer enn 30 minutter etter inntak av Xarelto, skal du **ikke** ta eller gi en ny dose. Fortsett å ta eller gi neste Xarelto-dose ved neste planlagte tidspunkt.

Kontakt legen hvis du eller barnet stadig gulper opp dosen eller kaster opp etter å ha tatt Xarelto.

Dersom du har glemt å ta eller gi Xarelto
- **Dersom du tar eller gir Xarelto én gang daglig**, skal du ta eller gi den glemte Xarelto-dosen så snart du kommer på det den samme dagen. Hvis dette ikke er mulig, skal du hoppe over dosen. Deretter skal den neste Xarelto-dosen tas eller gis neste dag. Ikke ta eller gi mer enn én dose per dag.
- **Dersom du tar eller gir Xarelto to ganger daglig:**
  - Manglende dose om morgenen: Ta eller gi den manglende dosen så fort du kommer på det. Du kan ta eller gi den sammen med kveldsdosen.
  - Manglende dose om kvelden: Du kan bare ta eller gi den glemte dosen den samme kvelden. Ikke ta eller gi to doser den neste morgenen.
- **Dersom du tar eller gir Xarelto tre ganger daglig,** ikke ta den glemte dosen. Fortsett med neste planlagte dose (gitt hver 8. time).

På dagen etter at du har glemt en dose, skal du fortsette som legen har forskrevet én, to eller tre ganger daglig.

Dersom du tar eller gir for mye av Xarelto
Kontakt legen umiddelbart hvis du har tatt eller gitt for mye Xarelto mikstur, suspensjon. Hvis du tar eller gir for mye Xarelto, øker blødningsrisikoen.

Dersom du avbryter behandling med Xarelto
Du må ikke slutte å ta eller gi Xarelto uten å snakke med legen først. Xarelto brukes nemlig til å behandle og forebygge alvorlige tilstander.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Som alle lignende legemidler for reduksjon av blodproppdannelse, kan Xarelto forårsake blødning som kan være livstruende. Store blødninger kan føre til plutselig fall i blodtrykket (sjokk). I noen tilfeller er det ikke sikkert blødningen er merkbar for deg.

Rådfør deg med lege umiddelbart dersom du eller barnet opplever noen av følgende bivirkninger:

- **Tegn på blødning**
  - blødninger i hjernen eller innsiden av hodeskallen (symptomer kan inkludere hodepine, nedsatt styrke i den ene siden av kroppen, oppkast, anfall, nedsatt bevissthetsnivå og stiv nakke) Dette er en alvorlig medisinsk tilstand. Søk umiddelbart medisinsk hjelp!)
  - langvarig eller kraftig blødning
  - uttalt svakhet, tretthet, blekhet, svimmelhet, hodepine, uforklarlig hevelse, pustevansker, brystsmerter eller hjertekrampe (angina pectoris)

  Legen kan bestemme at du eller barnet skal følges opp tettere, eller om behandlingen skal endres.

- **Tegn på alvorlige hudreaksjoner**
  - hissig utslett som sprer seg, blemmer eller sår på slimhinnene, f.eks. i munnen eller øynene (Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse)
  - en legemiddelreaksjon som gir utslett, feber, betennelse i indre organer, unormale tilstander i blodet og systemisk sykdom (DRESS-syndrom)

  Hyppigheten av disse bivirkningene er svært sjeldne (opptil 1 av 10 000 brukere).

- **Tegn på alvorlige allergiske reaksjoner**
  - hevelser i ansikt, lepper, munn, tunge eller svelg, vanskeligheter med å svelge, elveblest og pusteproblemer, plutselig blodtrykksfall

  Hyppigheten av alvorlige allergiske reaksjoner er svært sjeldne (anafylaktiske reaksjoner, inkludert anafylaktisk sjokk, forekommer hos opptil 1 av 10 000 brukere) og mindre vanlige (angioødem og allergisk ødem, forekommer hos opptil 1 av 100 brukere).

Samlet liste over mulige bivirkninger som ble funnet hos voksne og barn og ungdom:

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 brukere)
- nedsatt antall røde blodceller, som kan gjøre huden blek og forårsake svakhet eller pustevansker
- blødning i mage eller tarm, blødning i kjønnsorganer eller urinveier (inkludert blod i urinen og sterke menstruasjonsblødninger), neseblødning, blødninger i tannkjøttet
- blødning i øynene (inkludert blødninger i det hvite i øynene)
- blødning i vev eller et hulrom i kroppen (hematom, blåmerker)
- hoste opp blod
- blødninger fra huden eller under huden
- blødning etter en operasjon
- lekkasje av blod eller væske fra operasjonssår
- hevelse i armer/bein
- smerter i armer/bein
- nedsatt nyrefunksjon (kan ses i tester som utføres av legen)
- feber
- magesmerter, fordøyelsesbesvær, kvalme eller oppkast, forstoppelse, diaré
- lavt blodtrykk (symptomer kan være svimmelhet eller besvimelse når man reiser seg)
- generelt nedsatt styrke og energi (svakhet, tretthet), hodepine, svimmelhet
- utslett, kløe i huden
- blodprøver kan vise forhøyede nivåer for visse leverenzymer

Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 brukere)
- blødninger i hjernen eller innsiden av hodeskallen (se ovenfor for mulige bivirkninger som kan være symptomer på blødninger)
- blødning i et ledd som forårsaker smerter og hevelse
- lavt antall blodplater (trombocytopeni). Blodplater bidrar til at blodet levrer seg.
- allergiske reaksjoner, inkludert allergiske hudreaksjoner
- nedsatt leverfunksjon (kan ses i tester som utføres av legen din)
- blodprøver kan vise økte nivåer av bilirubin, enkelte bukspyttkjertel- eller leverenzymer eller økt antall blodplater
- besvimelse
- føle seg uvel
- rask hjerterytme

- munntørrhet
- elveblest

Sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 1000 brukere)
-blødninger i en muskel
- nedsatt gallefunksjon (kolestase), leverbetennelse inkludert leverskade (hepatitt, inkludert hepatocellulær skade)
- gulfarging av hud og øyne (gulsott)
- lokale hevelser
- ansamling av blod (hematom) i lysken som skyldes en komplikasjon etter inngrep i hjertet der et kateter settes inn i arterien i beinet (pseudoaneurisme).

Svært sjeldne (forekommer hos opptil 1 av 10 000 brukere)
- opphopning av eosinofiler, en type hvite granulocytiske blodceller som forårsaker betennelse i lungene (eosinofil lungebetennelse)

Ikke kjent (frekvensen kan ikke bestemmes ut ifra tilgjengelig informasjon)
- nyresvikt etter en alvorlig blødning
- blødning i nyren, noen ganger med blod i urinen, som fører til at nyrene ikke fungerer ordentlig (antikoagulantrelatert nefropati)
- økt trykk i muskler i bein eller armer etter en blødning. Dette kan føre til smerter, hevelser, endret sansefornemmelse, nummenhet eller lammelse (kompartmentsyndrom etter en blødning)

Bivirkninger hos barn og ungdom
Generelt sett var bivirkningene som ble observert hos barn og ungdom behandlet med Xarelto, tilsvarende typen som ble observert hos voksne, og var hovedsakelig av mild til moderat alvorlighetsgrad.

Bivirkninger som ble observert oftere hos barn og ungdom:

Svært vanlige (forekommer hos flere enn 1 av 10 brukere)
- hodepine
- feber
- neseblødning
- oppkast

Vanlige (forekommer hos opptil 1 av 10 brukere)
- økt hjerterytme
- blodprøver kan vise en økning i bilirubin (gallepigment)
- trombocytopeni (lavt antall blodplater, som er cellene som hjelper blodet med å koagulere)
- kraftig menstruasjonsblødning

Mindre vanlige (forekommer hos opptil 1 av 100 brukere)
- blodprøver som viser en økning i en underkategori av bilirubin (direkte bilirubin, gallepigment)

Melding av bivirkninger
Kontakt lege eller apotek dersom du eller barnet opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Xarelto

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og på flasken etter EXP.
Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
Etter klargjøring er holdbarheten til suspensjonen 14 dager ved romtemperatur.

Oppbevares ved høyst 30 °C.
Skal ikke fryses. Rekonstituert suspensjon oppbevares i opprett posisjon.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Xarelto
- Virkestoff er rivaroksaban. Én glassflaske inneholder enten
  - 51,7 mg rivaroksaban, for tilsetning av 50 ml vann
  - eller 103,4 mg rivaroksaban, for tilsetning av 100 ml vann

  Etter klargjøring inneholder hver ml med suspensjonen 1 mg rivaroksaban.
- Andre innholdsstoffer er:
  Sitronsyre (vannfri) (E 330), hypromellose (2910), mannitol (E 421), mikrokrystallinsk cellulose, karboksymetylcellulosenatrium, natriumbenzoat (E 211) (se avsnitt 2 «Xarelto inneholder natriumbenzoat og natrium»), sukralose (E 955), xantan (E 415), søt og kremete smak (består av fargestoffer, maltodekstrin (mais), propylenglykol (E 1520) og akasiagummi, E 414)).

Hvordan Xarelto ser ut og innholdet i pakningen
Xarelto granulat til mikstur, suspensjon er hvitt granulat i en glassflaske med barnesikret skrulokk.

Pakningsstørrelser
- Til barn som veier **under 4 kg**:
  Eske med én brun glassflaske som inneholder 2,625 g granulat (tilsvarer 51,7 mg rivaroksaban), to 1 ml blå sprøyter, én 50 ml vannsprøyte og én adapter.
- Til barn som veier **4 kg eller mer**:
  Eske med én brun glassflaske som inneholder 5,25 g granulat (tilsvarer 103,4 mg rivaroksaban), to 5 ml og to 10 ml blå sprøyter, én 100 ml vannsprøyte og én adapter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Det individuelle, vektjusterte dosevolumet og frekvensen skal spesifiseres av forskriver. Dette skal skrives på ytteresken når den gis til foreldrene, omsorgspersonene eller pasientene.
Følg bruksanvisningen som følger med hver pakning nøye.
Se opplæringsvideoen som du har tilgang til via QR-koden som er angitt i pasientkortet som følger med dette legemidlet.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

Lietuva
UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg
Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Danmark
Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Deutschland
Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti
Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα
Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España
Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France
Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska
Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland
Bayer Limited
Tel: +353 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

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

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) http://www.ema.europa.eu/, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Bruksanvisning

Bruksanvisning

Xarelto 1 mg/ml

Flaske med 2,625 g granulat til klargjøring av mikstur, suspensjon
Virkestoff: Rivaroksaban

Klargjøring og administrering av mikstur, suspensjon (blanding av granulat og vann)

Ordliste og symboler

- Granulat: pulver (kommer i flasken) som inneholder virkestoffet
- Vannprøyte: 50 ml sprøyte som brukes til å måle opp og tilsette 50 ml vann i flasken med Xarelto-granulat.
- Suspensjon: blanding av granulat og vann (gis via munnen)
- Blå sprøyte: Sprøyte med blått stempel til opptrekk og administrering av Xarelto.

Viktig: Les bruksanvisningen for relevant informasjon om advarsler og forsiktighetsregler.

Les bruksanvisningen.

Oppbevares beskyttet mot sollys

Beskyttes mot fuktighet

Tilvirker

Produksjonsdato

Utløpsdato

Referansenummer

Batchnummer

Gis kun via munnen

Blå sprøyte – flergangsbruk for én pasient

Vannsprøyte – kun til engangsbruk, ikke til gjenbruk

Skal ikke brukes dersom pakningen er skadet

Medisinsk utstyr

CE-merke

Før du starter

- Les alle avsnittene i bruksanvisningen nøye før du bruker Xarelto for første gang og før administrering av hver dose.
- Se opplæringsvideoen som du har tilgang til via QR-koden som er angitt i pasientkortet som følger med dette legemidlet.
- Vær sikker på at du forstår instruksjonene før du starter. Ring legen din hvis du er usikker.
- Du finner mer informasjon om Xarelto i pakningsvedlegget

Innhold i pakningen

Hver eske med Xarelto inneholder følgende komponenter:

1 flaske med barnesikret skrulokk som inneholder Xarelto granulat.

1 indre pakning med vannsprøyte (kun til engangsbruk)

1 indre pakning med flaskeadapter

2 indre pakninger med 1 ml blå sprøyter

1 bruksanvisning (dette dokumentet)

1 pakningsvedlegg
Inneholder viktig informasjon om Xarelto.

1 pasientkort
Viktig informasjon hvis det skulle oppstå et nødstilfelle.
Pasienten må ha det med seg til enhver tid og gi det til hver lege eller tannlege før behandling

Viktig informasjon:

Ikke pakk ut enkeltkomponenter før instruksjonene ber deg om å gjøre det.
Ikke bruk Xarelto hvis noen av delene er åpnet eller er skadet.
Ikke bruk Xarelto etter utløpsdatoen som er angitt på esken.

Advarsler og forsiktighetsregler

- Bruk **bare** drikkevann uten kullsyre til å klargjøre suspensjonen for å unngå bobler. Dette betyr at du kan bruke enten
  - friskt springvann eller
  - mineralvann uten kullsyre
- Det er svært viktig at nøyaktig mengde vann tilsettes granulatet i flasken for å sikre riktig konsentrasjon av Xarelto.
  - Bruk vannsprøyten til å måle opp 50 ml med vann, se nedenfor for mer informasjon.
  - Vær svært nøye når du måler opp mengden vann som skal tilsettes flasken.
- Etter klargjøring kan suspensjonen brukes i 14 dager dersom den oppbevares i romtemperatur.
  Sørg for at du skriver utløpsdatoen for suspensjonen (datoen for klargjøringen pluss 14 dager) på feltet som er satt av til dette formålet, på flaskeetiketten.
- **Ikke** oppbevar suspensjonen ved temperaturer over 30 °C. **Skal ikke** fryses.
  Hvis suspensjonen er oppbevart i kjøleskapet, må suspensjonen nå romtemperatur før den relevante dosen trekkes ut.
- Rist suspensjonen **i minst 60 sekunder** i forbindelse med den innledende klargjøringen
- Rist suspensjonen i flasken **i minst 10 sekunder** før hver administrering.
- Det er svært viktig at det forskrevne dosevolumet med Xarelto blir administrert.
  - Vær sikker på at du vet hva den forskrevne dosen er samt hvor ofte den skal administreres. Spør lege eller apotek hvis du ikke vet hvilken dose som er forskrevet og hvor ofte den skal administreres.
  - Vær nøye med å justere den blå sprøyten i henhold til det forskrevne volumet.
  - Administrer den forskrevne dosen ved å bruke den blå sprøyten. Følg legens forskrivning for hvor ofte du skal administrere dosen per dag.
  - Sjekk om det er luftbobler i den blå sprøyten før administrering av suspensjonen.
- Hvis barnet gjentatte ganger ikke tar hele den nødvendige dosen eller spytter ut noe av det, må du ringe barnets lege for å finne ut hva du skal gjøre.
- Mellom doseringene skal suspensjonen oppbevares utilgjengelig for barn.
- Ha bruksanvisningen tilgjengelig slik at du kan lese den neste gang du bruker Xarelto.

Bruk av Xarelto

- Xarelto suspensjon skal kun tas via munnen.
- Hvor mye (volum) og hvor ofte du skal administrere Xarelto avhenger av barnets vekt, så det kommer til å endre seg over tid hvis barnet kommer til å få Xarelto i lang tid.
  - Barnets lege vil fortelle deg hva som er riktig dosevolum.
  - **Ikke juster dosen selv.**
  - Bruk **alltid** volumet som er forskrevet av barnets lege, og ha riktig dose skrevet på tiltenkt felt, på utsiden av esken.
    Hvis det ikke står skrevet i dette feltet, skal du be barnets lege eller apotek om de kan gi deg relevant informasjon.
- Følg den detaljerte bruksanvisningen som er gitt i de etterfølgende kapitlene.
  Vær nøye med å overholde instruksjonene om administrering (se pakningsvedlegget)

1. Klargjøring av suspensjonen

Trinn 1.1: Klargjøring – gjør alt klart

Klargjøring av suspensjonen utføres én gang med hver ny pakning.
Før klargjøring av suspensjonen:

a. Vask hendene dine nøye med såpe og tørk dem etterpå.

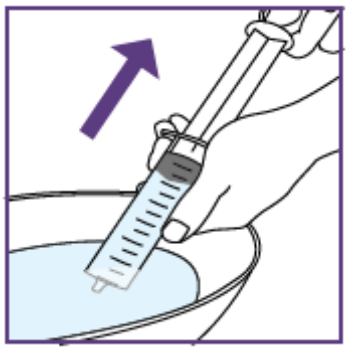
b. Kontroller utløpsdatoen som står på etiketten på esken.
Ikke bruk legemidlet hvis legemidlet har gått ut på dato.

c. Hent følgende tilleggsutstyr:

- Beholder med minst 150 ml vann:
  - Enten friskt springvann eller mineralvann uten kullsyre
  - Vannet skal være romtemperert
- Tørkepapir for å tørke opp overflødig vann

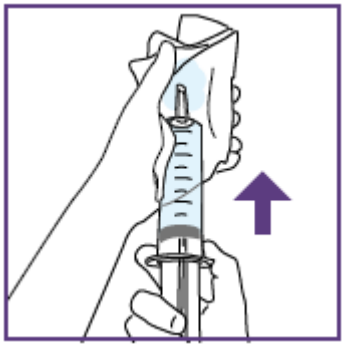
Trinn 1.2: Fylle nødvendig volum vann

Hver gang du starter med en ny pakning, skal du kun bruke det nye materiellet som ligger i den nye pakningen.

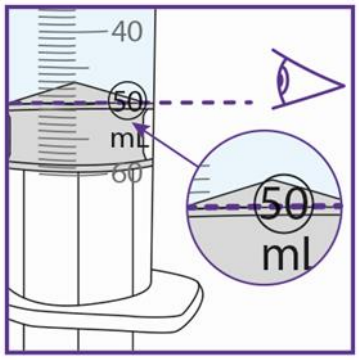


a. Pakk ut vannsprøyten på 50 ml.
b. Dypp tuppen av vannsprøyten i beholderen med vann.
c. Trekk ut et volum på over 50 ml.
Dette gjør du ved å trekke stempelet mot deg. Sørg for at tuppen av vannsprøyten er under vann til enhver tid. Dette vil hindre at det kommer luftbobler inn i sprøyten
d. Ta sprøyten ut av vannet.

e. Snu vannsprøyten slik at tuppen er vendt oppover.
→ Eventuelle luftbobler vil bevege seg mot tuppen av sprøyten når du holder sprøyten vendt oppover.
Knips på den med fingrene for å flytte eventuelle luftbobler mot tuppen av sprøyten.

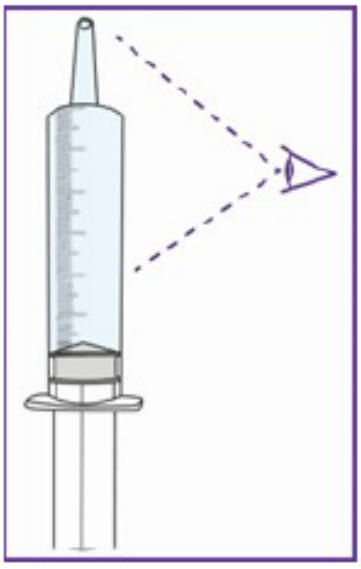


f. Press stempelstangen inn inntil den øvre ringen av stempelet når merket for 50 ml.
→ Når du presser stempelet inn, kan vann komme ut av tuppen på vannsprøyten. Dette er overflødig vann som kan tørkes opp med litt tørkepapir.



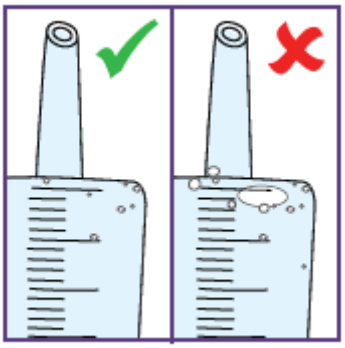
⚠	**Viktig informasjon:**

Den øvre ringen på det sorte stempelet **må være nøyaktig på linje med 50 ml**-merket for å kunne oppnå riktig konsentrasjon av suspensjonen.



g. Fortsett å holde vannsprøyten med tuppen vendt oppover og kontroller vannet i sprøyten nøye:
- for å bekrefte riktig volum,
- for å se etter luftbobler.

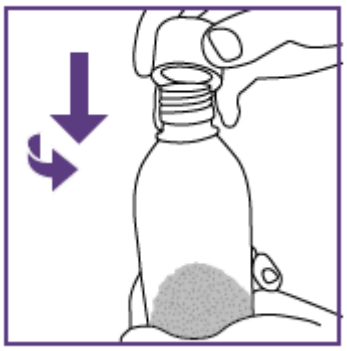
Små luftbobler er ikke så farlig, men store luftbobler skal unngås. Se nedenfor for forklaring på hvordan dette skal løses.



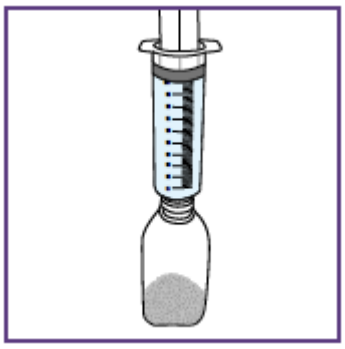
h. **Hvis sprøyten ikke er fylt på riktig måte eller inneholder for mye luftbobler, må du:**
   - tømme vannsprøyten
   - gjenta trinn b. til h.

Trinn 1.3: Tilsette vann til granulatet

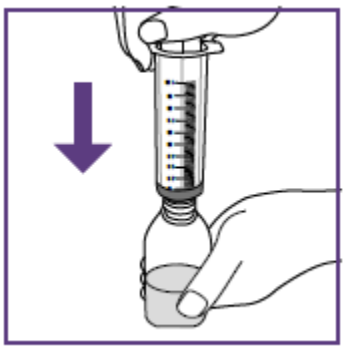
a. Hvis granulatet i flasken ser klumpete ut:
   - dunk lett på flasken med hånden.
   - **vær forsiktig** ettersom flasken er laget av glass.



b. Skru opp det barnesikrede lokket på flasken («trykk ned og vri mot klokken»).



c. Plasser den fylte vannsprøyten på den øvre kanten av flaskeåpningen



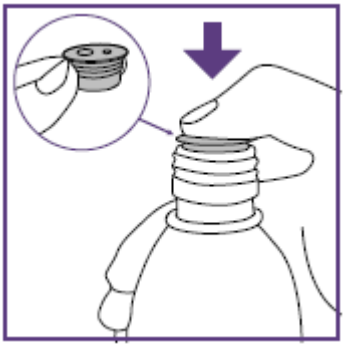
d. Hold flasken i et godt grep.
e. Press stempelstangen langsomt ned.
   Hele volumet med vann må overføres til flasken.
f. Kast vannsprøyten på 50 ml i husholdningsavfallet.

Trinn 1.4: Sette på adapteren og blanding av suspensjonen

Adapteren brukes til å fylle den blå sprøyten med suspensjon.

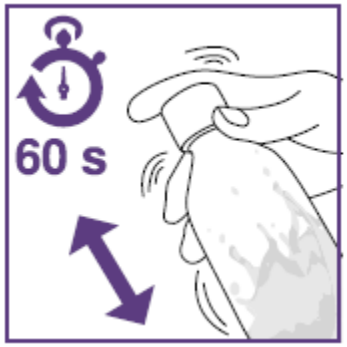
a. Pakk ut flaskeadapteren

b. Press adapteren helt ned i flaskehalsen



c. Lukk flasken ved å stramme skrulokket godt til.

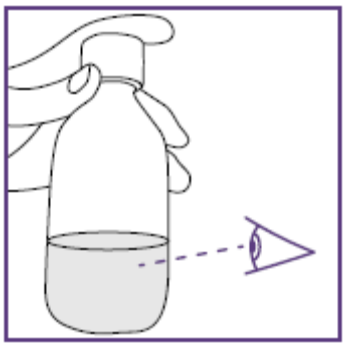
d. Rist flasken **forsiktig** i **minst 60 sekunder**.
→ Dette er for at suspensjonen skal blandes godt.



e. Kontroller om suspensjonen er godt blandet:

- Ingen klumper
- Ikke noe bunnfall

⚠	**Viktig informasjon:**
For å sikre riktig dosering er det viktig at suspensjonen **ikke** inneholder **noen** klumper eller **noe** bunnfall.	



f. **Hvis du ser klumper eller bunnfall,** skal du gjenta trinn d. til f.

→ Når det ikke er noen klumper eller bunnfall i flasken er suspensjonen klar til bruk.
Ikke tilsett mer vann i flasken.
Suspensjonen har en holdbarhet på 14 dager ved

romtemperatur.

g. Skriv utløpsdatoen på den nylig klargjorte suspensjonen på flaskeetiketten
Dato for klargjøring + 14 dager
Illustrasjonen viser et eksempel.

2. Trekke opp den forskrevne dosen i en ny blå sprøyte

For å unngå overdosering eller underdosering er nøyaktig opptrekk av dosesuspensjon nødvendig.
Før du trekker første dose ut av flasken skal den medfølgende blå sprøyten innstilles i henhold til dosen som er forskrevet av barnets lege. Du finner informasjonen på tiltenkte felt på esken. Hvis det ikke er angitt noen informasjon der, må du snakke med barnets lege eller apotek.
Etter at dosen er stilt inn kan den samme blå sprøyten brukes til alle administreringer fra flasken med suspensjon som ble klargjort i trinn 1.
Når dosen har blitt stilt inn på den blå sprøyten, kan den ikke endres.

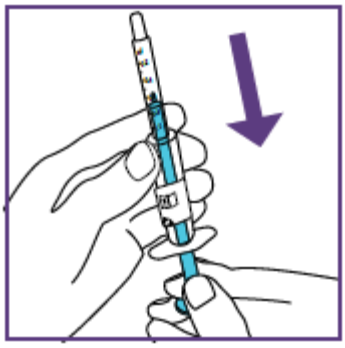
Den blå sprøyten har en skala (ml).
Skalaen på den blå 1 ml sprøyten begynner på 0,2 ml.
Graderingsmerkene er i trinn på 0,1 ml.

Merk:
Ikke fjern den avtakbare etiketten før du får beskjed om å gjøre det i bruksanvisningen.
Den blå sprøyten har en **rød** knapp for justering av volumet. Denne knappen er i utgangspunktet dekket av en avtakbar etikett. Når du trykker på den røde knappen blir volumet på sprøyten stilt inn og dette kan bare gjøres én gang. **Ikke** trykk på den **røde** knappen før det står i instruksjonene at du skal gjøre det.
Når den **røde** knappen har blitt trykket på, kan ikke volumet justeres lenger.

a. Sjekk dosen som er angitt i det aktuelle feltet på utsiden av esken.

b. **Hvis informasjonen ikke er tilgjengelig:**
Be apotek eller legen om å gi deg informasjonen.

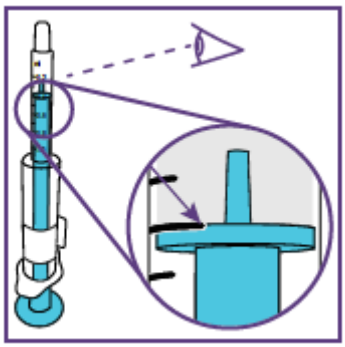
c. Hold den blå sprøyten med tuppen vendt oppover



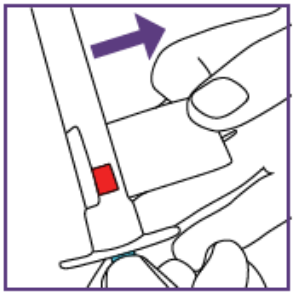
d. Trekk stempelet **langsomt** ut inntil den øvre kanten når merket for volumet som skal administreres.
→ Når du beveger stempelstangen, kan du høre et «klikk» for hvert justerbare volumtrinn.

⚠	**Viktig informasjon:**

Den øvre kanten av stempelet **må være nøyaktig på linje** med det riktige merket for volumet som skal administreres.



Illustrasjonen viser bare et eksempel. Volumet kan være annerledes.
Vær forsiktig, ikke trekk stempelet ut og forbi volumet som skal administreres.
Vær forsiktig, ikke legg trykk på etiketten når du trekker i stempelet.



e. Ta etiketten på den blå sprøyten **helt av**.
→ Du kan nå se den **røde** knappen for innstilling av volum.
f. Sjekk posisjonen til stempelet en gang til. Sørg for at den øvre kanten av stempelet er nøyaktig på linje med det riktige merket for volumet som skal administreres.
g. **Hvis posisjonen til det blå stempelet ikke stemmer overens med det nødvendige volumet:**
Juster slik at det blir riktig

h. Hvis posisjonen til det blå stempelet stemmer overens med forskrevet volum, trykk på den **røde** knappen for å låse justeringen.
→ Den nødvendige dosen er nå stilt inn.
→ Når du trykker på den røde knappen, vil du høre et nytt klikk. Klikket kommer ikke til å høres igjen.

⚠	**Viktig informasjon:**

Hvis du ser at feil dose er valgt (den røde knappen har blitt trykket ned når stempelet var i feil posisjon), må du bruke den blå reservesprøyten som følger med pakningen.
Gjenta trinn a. til h. med en ny blå sprøyte.

i. Press stempelet opp og inn i den blå sprøyten så langt det går.
Den blå sprøyten kan nå brukes.

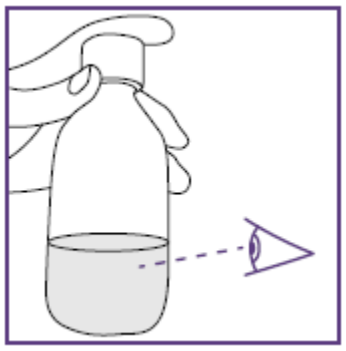
3. Administrering av suspensjonen

Følg trinnene som er beskrevet nedenfor, for hver nødvendige administrering.

Trinn 3.1: Blanding av suspensjonen

⚠	**Viktig informasjon**
Hvis suspensjonen er oppbevart i kjøleskap, må den romtempereres før bruk.	

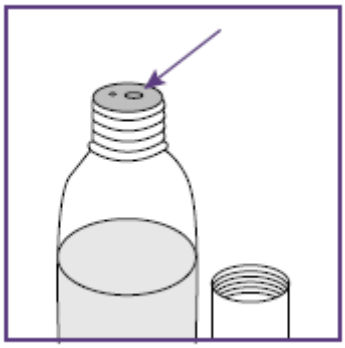
a. Rist flasken **forsiktig** i **minst 10 sekunder** før hver dose.
→ Dette er for å sørge for at suspensjonen er godt blandet.



b. Kontroller om suspensjonen er godt blandet, dvs.:
- ingen klumper
- ikke noe bunnfall.

c. **Hvis du ser klumper eller bunnfall:**
Gjenta trinn a. og b.

d. Risting kan føre til at det dannes skum.
La flasken stå inntil skummet har løst seg opp.



e. Skru av flaskekorken, men behold adapteren på toppen av flasken.

Merk:

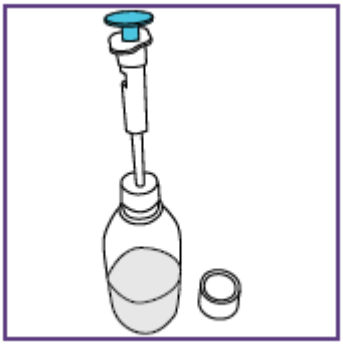
Den største åpningen som er synlig på adapteren, brukes til å koble til den blå sprøyten.

Overflaten på flaskeadapteren skal være fri for væske.

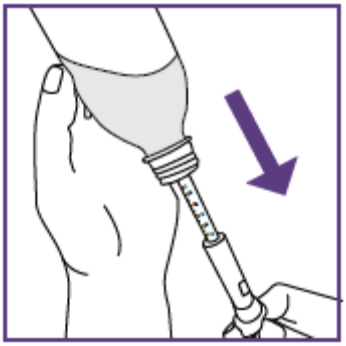
f. **Hvis det er noe væske på adapteren:**

Tørk av væsken med rent tørkepapir

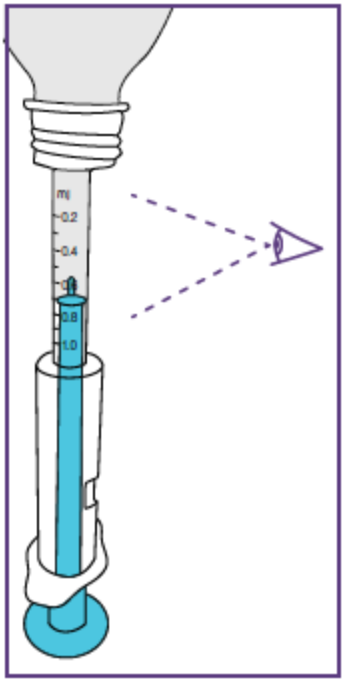
Trinn 3.2: Trekke ut den aktuelle dosen



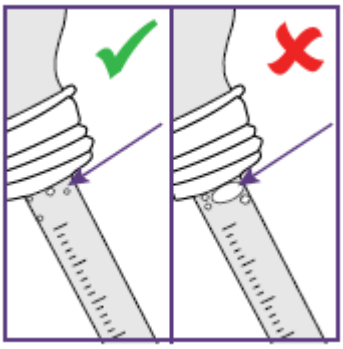
a. Hold flasken i en opprett posisjon. Før tuppen av den blå sprøyten **helt inn** i den store adapteråpningen



b. Snu flasken opp-ned.
c. Trekk den blå stempelstangen **langsomt** ut til den stopper (dvs. til den innstilte dosen nås).



d. Se nøye etter luftbobler i den blå sprøyten.
Mindre luftbobler er ikke så farlig.

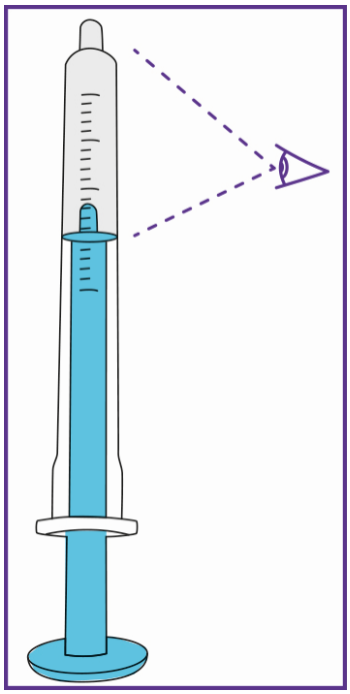


e. **Hvis du ser større luftbobler:**

- Send suspensjonen tilbake i flasken ved å presse stempelstangen inn i den blå sprøyten igjen så langt det går.
- Gjenta trinn b. til e.

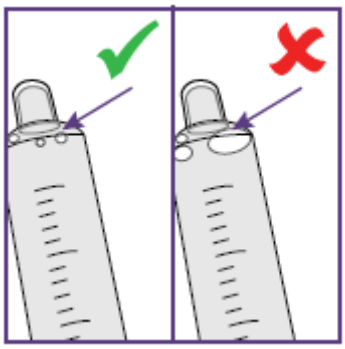
f. Sett flasken i opprett posisjon igjen.

g. Fjern den blå sprøyten **forsiktig** fra adapteren



h. Hold den blå sprøyten i opprett posisjon, og kontroller:

- at tuppen på den blå sprøyten er fylt
- om riktig dose har blitt fylt i den blå sprøyten
- at det ikke er noen store luftbobler til stede.



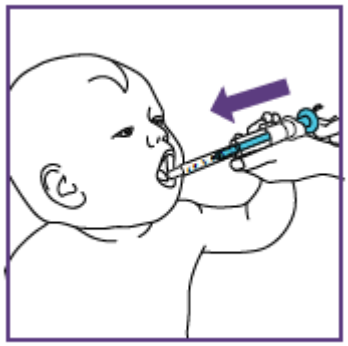
i. **Hvis det er større luftbobler eller luft i tuppen:**

- Før den blå sprøyten helt inn igjen i den store åpningen på adapteren
- Send suspensjonen tilbake i flasken ved å presse stempelstangen inn i den blå sprøyten igjen så langt det går.
- Gjenta trinn b. til h. inntil det ikke finnes store synlige luftbobler.

j. Lukk flasken med skrulokket.

Administrer suspensjonen umiddelbart etter å ha fylt den blå sprøyten (trinn 3.3)

Trinn 3.3: Administrering av forskrevet dose



a. Plasser den blå sprøyten i munnen til pasienten.
b. Rett tuppen inn mot kinnet for å gjøre det lettere å svelge naturlig.
c. Press stempelet **langsomt** inn til stempelet stopper (den blå sprøyten er helt tom).
d. Pass på at pasienten svelger hele dosen.

⚠	**Viktig informasjon:**

Pasienten må svelge hele legemiddeldosen.
Hvis hele dosen gjentatte ganger ikke blir svelget, eller hvis pasienten kaster opp, må du snakke med legen din for å få ytterligere instruksjoner.

e. Oppmuntre pasienten til å drikke én vanlig mengde væske.
- For et spedbarn på 6 måneder, kan dette for eksempel være 20 ml.
- Dette kan også være brystmelk.

4. Rengjøring og oppbevaring

Den blå sprøyten må rengjøres etter hver gangs bruk.
Følg trinnene nedenfor for å rengjøre enheten. Det er alt i alt **tre** rengjøringssykluser som er nødvendige for å sikre riktig rengjøring.

Før du begynner trenger du følgende utstyr for å utføre trinn 4.1:
- Hent to beholdere (f.eks. en kopp eller skål)
  - én beholder fylt med drikkevann
  - den andre beholderen skal være tom

Trinn 4.1: Rengjøring

a. Dypp tuppen på den blå sprøyten i beholderen med vann.
b. Trekk opp vann inntil stempelstangen stopper.

c. Tøm den blå sprøyten i den tomme beholderen du har satt fram

d. Gjenta trinn a. til c. **ytterligere to ganger til**.
e. Etter rengjøring skal du presse stempelstangen inn igjen inntil den stopper.
f. Tørk av utsiden av sprøyten med rent tørkepapir

⚠	**Viktig informasjon**

- Ikke rengjør den blå sprøyten i oppvaskmaskinen.
- Du må aldri koke den blå sprøyten.

Trinn 4.2: Oppbevaring

a. Oppbevar den blå sprøyten på et rent, tørt sted inntil neste gangs bruk, for eksempel i esken for Xarelto.

Beskyttes mot sollys.

⚠	**Viktig informasjon:**

Den blå sprøyten kan brukes **i opptil 14 dager.**

Oppbevar suspensjonen ved høyst 30 °C.

⚠	**Viktig informasjon:**

Suspensjonen skal ikke oppbevares i kjøleskap.
Den klargjorte suspensjonen er stabil i romtemperatur i opptil 14 dager (klargjøringsdato pluss 14 dager).
Xarelto skal oppbevares utilgjengelig for barn.
Rekonstituert suspensjon oppbevares i opprett posisjon.

5. Kassering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall, sprøyter og adapter bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

6. Skade/Funksjonsfeil

Enhver alvorlig hendelser som oppstår i forbindelse med produktet, skal rapporteres til produsenten og den relevante nasjonale myndigheten i ditt land.

Bruksanvisning

Bruksanvisning

Xarelto 1 mg/ml

Flaske med 5,25 g granulat til klargjøring av mikstur, suspensjon
Virkestoff: Rivaroksaban

Klargjøring og administrering av mikstur, suspensjon (blanding av granulat og vann)

Ordliste og symboler

- Granulat: pulver (kommer i flasken) som inneholder virkestoffet
- Vannsprøyte: 100 ml sprøyte som brukes til å måle opp og tilsette 100 ml vann i flasken med Xarelto-granulat.
- Suspensjon: blanding av granulat og vann (gis via munnen)
- Blå sprøyte: Sprøyte med blått stempel til opptrekk og administrering av Xarelto.

Viktig: Les bruksanvisningen for relevant informasjon om advarsler og forsiktighetsregler.

Les bruksanvisningen.

Oppbevares beskyttet mot sollys

Beskyttes mot fuktighet

Tilvirker

Produksjonsdato

Utløpsdato

Referansenummer

Batchnummer

Gis kun via munnen

Blå sprøyte – flergangsbruk for én pasient

Vannsprøyte – kun til engangsbruk, ikke til gjenbruk

Skal ikke brukes dersom pakningen er skadet

Medisinsk utstyr

CE-merke

Før du starter

- Les alle avsnittene i bruksanvisningen nøye før du bruker Xarelto for første gang og før administrering av hver dose.
- Se opplæringsvideoen som du har tilgang til via QR-koden som er angitt i pasientkortet som følger med dette legemidlet.
- Vær sikker på at du forstår instruksjonene før du starter. Ring legen din hvis du er usikker.
- Du finner mer informasjon om Xarelto i pakningsvedlegget

Innhold i pakningen

Hver eske med Xarelto inneholder følgende komponenter:

1 flaske med barnesikret skrulokk som inneholder Xarelto-granulat.

1 indre pakning med vannsprøyte (kun til engangsbruk)

1 indre pakning med flaskeadapter

2 indre pakninger med 5 ml blå sprøyter

2 indre pakninger med 10 ml blå sprøyter

1 bruksanvisning (dette dokumentet)

1 pakningsvedlegg
Inneholder viktig informasjon om Xarelto.

1 pasientkort
Viktig informasjon hvis det skulle oppstå et nødstilfelle.
Pasienten må ha det med seg til enhver tid og gi det til hver lege eller tannlege før behandling

Viktig informasjon:

Ikke pakk ut enkeltkomponenter før instruksjonene ber deg om å gjøre det.
Ikke bruk Xarelto hvis noen av delene har blitt åpnet eller er skadet.
Ikke bruk Xarelto etter utløpsdatoen som er angitt på esken.

Advarsler og forsiktighetsregler

- Bruk **bare** drikkevann uten kullsyre til å klargjøre suspensjonen for å unngå bobler. Dette betyr at du kan bruke enten
  - friskt springvann eller
  - mineralvann uten kullsyre
- Det er svært viktig at nøyaktig riktig mengde vann tilsettes granulatet i flasken for å sikre riktig konsentrasjon av Xarelto.
  - Bruk vannsprøyten til å måle opp 100 ml med vann, se nedenfor for mer informasjon.
  - Vær svært nøye når du måler opp mengden vann som skal tilsettes flasken.
- Etter klargjøring kan suspensjonen brukes i 14 dager.
  Sørg for at du skriver utløpsdatoen for suspensjonen (datoen for klargjøringen pluss 14 dager) på feltet som er satt av til dette formålet, på flaskeetiketten.
- **Ikke** oppbevar suspensjonen ved temperaturer over 30 °C. **Skal ikke** fryses.
  Hvis suspensjonen har blitt oppbevart i kjøleskapet, må suspensjonen nå romtemperatur før den relevante dosen trekkes ut.
- Rist suspensjonen i flasken før hver bruk:
  Rist suspensjonen **i minst 60 sekunder** i forbindelse med den innledende klargjøringen
- Rist suspensjonen **i minst 10 sekunder** før hver administrering.
- Det er svært viktig at det forskrevne dosevolumet med Xarelto blir administrert.
  - Vær sikker på at du vet hva den forskrevne dosen er samt hvor ofte den skal administreres
  - Spør lege eller apotek hvis du ikke vet hvilken dose som er forskrevet og hvor ofte den skal administreres.
  - Vær nøye med å justere den blå sprøyten i henhold til det forskrevne volumet.
    Administrer den forskrevne dosen ved å bruke den blå sprøyten. Følg legens forskrivning for hvor ofte du skal administrere dosen per dag.
  - Sjekk om det er luftbobler i den blå sprøyten før administrering av suspensjonen.
- Hvis barnet gjentatte ganger ikke tar hele den nødvendige dosen eller spytter ut noe av det, må du ringe barnets lege for å finne ut hva du skal gjøre.
- Mellom doseringene skal suspensjonen oppbevares utilgjengelig for barn.
- Ha bruksanvisningen tilgjengelig slik at du kan lese den neste gang du bruker Xarelto.

Bruk av Xarelto

- Xarelto-suspensjonen skal kun tas via munnen.
- Hvor mye (volum) og ofte du skal administrere Xarelto avhenger av barnets vekt, så det kommer til å endre seg over tid hvis barnet kommer til å få Xarelto i lang tid.
  - Barnets lege vil fortelle deg hva som er riktig dosevolum og hvor ofte du skal administrere Xarelto.
  - **Ikke juster dosen selv.**
  - Bruk **alltid** volumet som er forskrevet av barnets lege, og ha riktig dose og

administrasjonshyppighet skrevet på tiltenkt felt, på utsiden av esken.
Hvis det ikke står skrevet i dette feltet, skal du be barnets lege eller apotek om de kan gi deg relevant informasjon.

- Følg den detaljerte bruksanvisningen som er gitt i de etterfølgende kapitlene.
  Vær nøye med å overholde instruksjonene om administrering (se pakningsvedlegget).

1. Klargjøring av suspensjonen

Trinn 1.1: Klargjøring – gjør alt klart

Klargjøring av suspensjonen utføres én gang med hver ny pakning.
Før klargjøring av suspensjonen:

a. Vask hendene dine nøye med såpe og tørk dem etterpå.

b. Kontroller utløpsdatoen som står på etiketten på esken.
Ikke bruk legemidlet hvis legemidlet har gått ut på dato.

c. Hent følgende tilleggsutstyr:

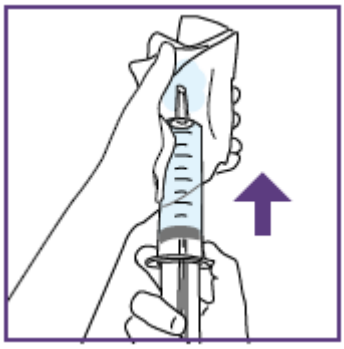
- Beholder med minst 150 ml vann:
  - Enten friskt springvann eller mineralvann uten kullsyre
  - Vannet skal være romtemperert
- Tørkepapir for å tørke opp overflødig vann

Trinn 1.2: Fylle nødvendig volum vann

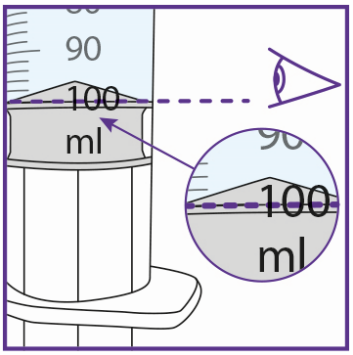
Hver gang du starter på en ny pakning, skal du kun bruke det nye materiellet som ligger i den nye pakningen.

a. Pakk ut vannsprøyten.
b. Dypp tuppen av vannsprøyten i beholderen med vann.
c. Trekk ut et volum på over 100 ml.
   Dette gjør du ved å trekke stempelet mot deg. Sørg for at tuppen på vannsprøyten er under vann til enhver tid. Dette vil hindre at det kommer luftbobler inn i sprøyten.
d. Ta sprøyten ut av vannet.

e. Snu vannsprøyten slik at tuppen er vendt oppover.
   → Eventuelle luftbobler beveger seg til toppen når du holder sprøyten vendt oppover.
   Knips på sprøyten med fingrene for å flytte eventuelle luftbobler mot tuppen av sprøyten.

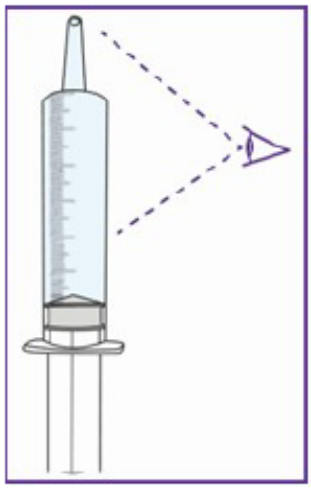


f. Press stempelstangen inn inntil den øvre ringen av stempelet når merket for 100 ml.
   → Når du presser stempelet inn, kan vann komme ut av tuppen på vannsprøyten. Dette er overflødig vann som kan tørkes opp med litt tørkepapir.



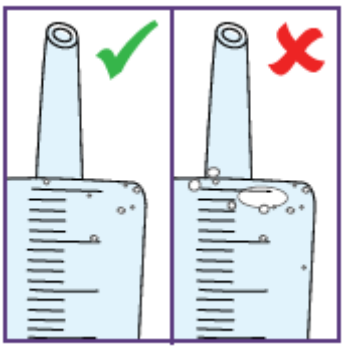
⚠	**Viktig informasjon:**

Den øvre ringen på det sorte stempelet **må være nøyaktig på linje med 100 ml**-merket for å kunne oppnå riktig konsentrasjon av suspensjonen.



g. Fortsett å holde vannsprøyten med tuppen vendt oppover og kontroller vannet i sprøyten nøye:
   - for å bekrefte riktig volum,
   - for å se etter luftbobler.

   Små luftbobler er ikke så farlig, men store luftbobler skal unngås. Se nedenfor for forklaring på hvordan dette skal løses.

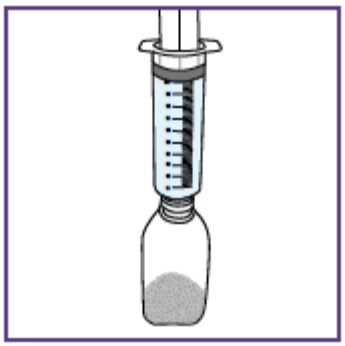


h. **Hvis sprøyten ikke er fylt på riktig måte eller inneholder for mye luft, må du:**
   - tømme sprøyten
   - gjenta trinn b. til h.

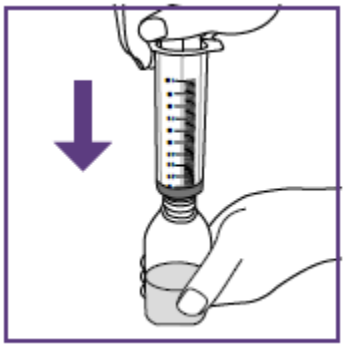
Trinn 1.3: Tilsette vann til granulatet

a. Hvis granulatet i flasken ser klumpete ut:
- dunk lett på flasken med hånden.
- **vær forsiktig** ettersom flasken er laget av glass.

b. Skru opp det barnesikrede lokket på flasken («trykk ned og vri mot klokken»).



c. Plasser den fylte vannsprøyten på den øvre kanten av flaskeåpningen

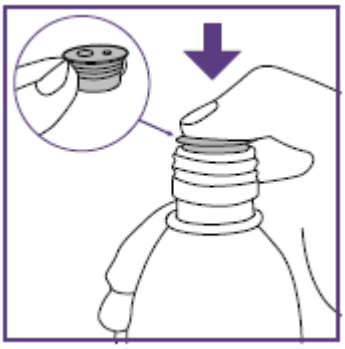


d. Hold flasken i et godt grep.
e. Press stempelstangen langsomt ned.
Hele volumet med vann må overføres til flasken.
f. Kast vannsprøyten på 100 ml i husholdningsavfallet.

Trinn 1.4: Sette på adapteren og blanding av suspensjonen

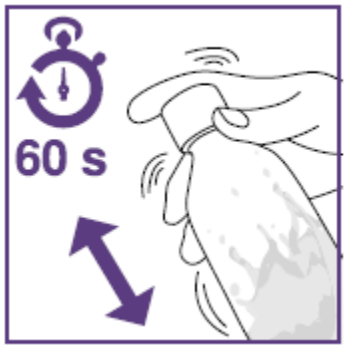
Adapteren brukes til å fylle den blå sprøyten med suspensjon.

a. Pakk ut flaskeadapteren

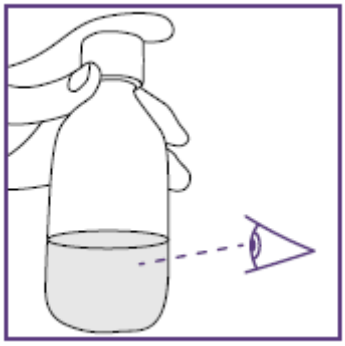


b. Press adapteren helt ned i flaskehalsen

c. Lukk flasken ved å stramme skrulokket godt til.



d. Rist flasken **forsiktig** i **minst 60 sekunder**.
→Dette er for at suspensjonen skal blandes godt.



e. Kontroller om suspensjonen er godt blandet:
- Ingen klumper
- Ikke noe bunnfall

⚠	**Viktig informasjon:**

For å sikre riktig dosering er det viktig at suspensjonen **ikke** inneholder **noen** klumper eller **noe** bunnfall.

f. **Hvis du ser klumper eller bunnfall,** skal du gjenta trinn d. til f.
→Når det ikke er noen klumper eller bunnfall i flasken er suspensjonen klar til bruk.
Ikke tilsett mer vann i flasken.
Suspensjonen har en holdbarhet på 14 dager ved romtemperatur.

g. Skriv utløpsdatoen på den nylig klargjorte suspensjonen på flaskeetiketten
Dato for klargjøring + 14 dager
Illustrasjonen viser et eksempel.

2. Trekke opp den forskrevne dosen (med hver nye blå sprøyte)

For å unngå overdosering eller underdosering er nøyaktig dose suspensjon nødvendig.
Den medfølgende blå sprøyten må konfigureres én gang i henhold til dosen som er forskrevet av barnets lege. Du finner informasjonen på feltet som er satt av til den, på esken. Hvis det ikke er angitt noen informasjon der, må du snakke med barnets lege eller på apoteket.
Etter å ha satt dosen kan den blå sprøyten brukes til alle administreringer fra flasken med suspensjon som ble klargjort i trinn 1.
Når dosen har blitt stilt inn på den blå sprøyten, kan den ikke endres.

Trinn 2.1: Valg av en egnet blå sprøyte

Det følger med doseringsenheter med forskjellige kapasiteter i pakningen:

5 ml blå sprøyter for suspensjonsdoser fra **1 ml til 5 ml**

10 ml blå sprøyter for suspensjonsdoser fra **5 ml til 10 ml**

a. Velg den blå sprøyten som passer best til dosen som er forskrevet av barnets lege.
   De andre blå sprøytene er ikke nødvendige.
b. Pakk opp den blå 1 ml sprøyten.
   Merk:
   Ikke fjern den avtakbare etiketten før du får beskjed om å gjøre det i bruksanvisningen.
   Den blå sprøyten har en **rød** knapp for justering av volumet. Denne knappen er i utgangspunktet dekket av en avtakbar etikett. Når du trykker på den røde knappen, blir volumet på sprøyten stilt inn og dette kan bare gjøres én gang
   Ikke trykk på den **røde** knappen før det står i instruksjonene at du skal gjøre det.
   Når den **røde** knappen har blitt trykket på, kan ikke volumet justeres lenger.

Trinn 2.2: Stille inn den aktuelle dosen på en ny blå sprøyte
Den blå sprøyten har en skala (ml).
Skalaen på den blå sprøyten på 5 ml begynner med 1 ml. Graderingsmerkene er i trinn på 0,2 ml.
Skalaen på den blå sprøyten på 10 ml begynner med 2 ml. Graderingsmerkene er i trinn på 0,5 ml.

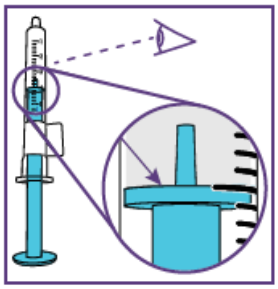
a. Sjekk dosen som er angitt i det aktuelle feltet på utsiden av esken.
   Merk:
   Bruk den blå sprøyten på 10 ml for forskrevne doser på over 10 ml på følgende måte:
   Dose på 15 ml: 2 x 7,5 ml blå sprøyte
   Dose på 20 ml: 2 x 10 ml blå sprøyte

b. **Hvis informasjonen ikke er tilgjengelig:**
   Be apotek eller legen om å gi deg informasjonen.

c. Hold den blå sprøyten med tuppen vendt oppover

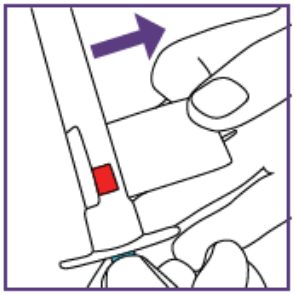
d. Trekk stempelet **langsomt ut** inntil den øvre kanten nå merket for volumet som skal administreres.
→ Når du beveger stempelstangen, kan du høre et «klikk» for hvert justerbare volumtrinn.

⚠	**Viktig informasjon:**
Den øvre kanten av stempelet **må være nøyaktig på linje** med det riktige merket for volumet som skal administreres.	



Illustrasjonen viser et eksempel. Volumet kan være annerledes.
Ikke trekk stempelet ut og forbi volumet som skal administreres.
Vær forsiktig, ikke legg trykk på etiketten når du trekker i stempelet.

e. Ta etiketten på den blå sprøyten **helt av**.
→ Du kan nå se den **røde** knappen for innstilling av volum.



f. Sjekk posisjonen til stempelet en gang til. Sørg for at den øvre kanten av stempelet er nøyaktig på linje med det riktige merket for volumet som skal administreres.
g. **Hvis posisjonen til det blå stempelet ikke stemmer overens med det nødvendige volumet:**
Juster slik at det blir riktig

h. Hvis posisjonen til det blå stempelet stemmer overens med forskrevet volum, trykk på den **røde** knappen for å låse justeringen.
→ Den nødvendige dosen er nå stilt inn.
→ Når du trykker på den røde knappen, får du høre et nytt klikk. Klikket kommer ikke til å høres igjen.

	Viktig informasjon:
Hvis du ser at feil dose er valgt (den røde knappen har blitt trykket ned når stempelet var i feil posisjon), må du bruke den aktuelle, blå reservesprøyten som følger med i pakningen. Gjenta trinn a. til h. med en ny blå sprøyte.	

i. Press stempelet opp og inn i den blå sprøyten så langt det går.
Den blå sprøyten kan nå brukes.

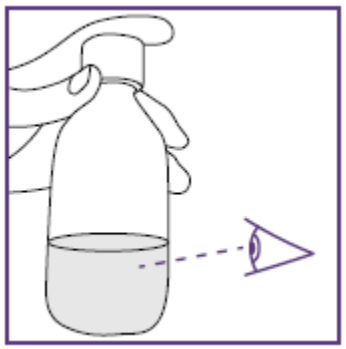
3. Administrering av suspensjonen

Følg trinnene som er beskrevet nedenfor, for hver nødvendige administrering.

Trinn 3.1: Blanding av suspensjonen

	Viktig informasjon:
Hvis suspensjonen er oppbevart i kjøleskap, må den romtempereres før bruk.	

a. Rist flasken **forsiktig** i **<u>minst 10 sekunder</u>** før hver dose.
→ Dette er for å sørge for at suspensjonen er godt blandet.



b. Kontroller om suspensjonen er godt blandet, dvs.:
- ingen klumper
- ikke noe bunnfall.

c. **Hvis du ser klumper eller bunnfall:**
Gjenta trinn a. og b.

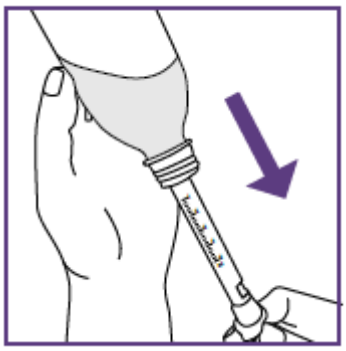
d. Risting kan føre til at det dannes skum.
La flasken stå
inntil skummet har løst seg opp.

e. Skru av flaskekorken, men behold adapteren på toppen av flasken.
Merk:
Den største åpningen som er synlig på adapteren, brukes til å koble til den blå sprøyten.
Overflaten på flaskeadapteren skal være fri for væske.

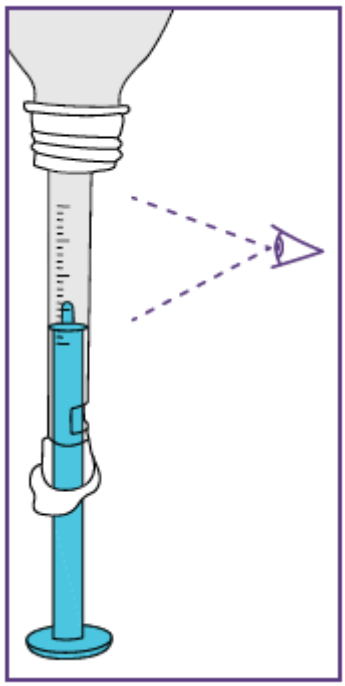
f. **Hvis det er noe væske på adapteren:**
Tørk av væsken med rent tørkepapir

Trinn 3.2: Trekke ut den aktuelle dosen

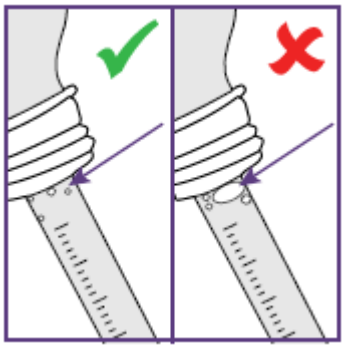
a. Hold flasken i en opprett posisjon. Før tuppen av den blå sprøyten **helt inn** i adapteråpningen



b. Snu flasken opp-ned.
c. Trekk den blå stempelstangen **langsomt** ut til den stopper (dvs. til den innstilte dosen nås).



d. Se nøye etter luftbobler i den blå sprøyten.
Mindre luftbobler er ikke så farlig.

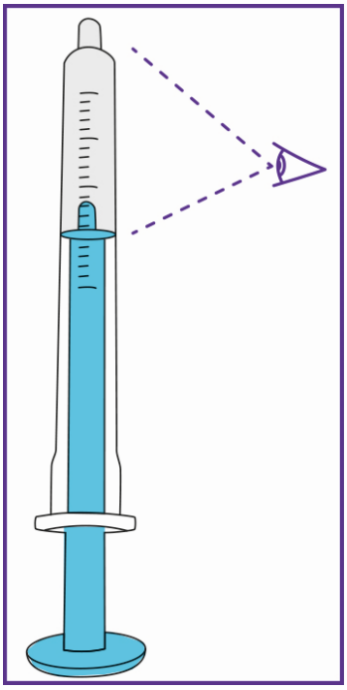


e. **Hvis du ser større luftbobler:**

- Send suspensjonen tilbake i flasken ved å presse stempelstangen inn i den blå sprøyten igjen så langt det går.
- Gjenta trinn b. til e.

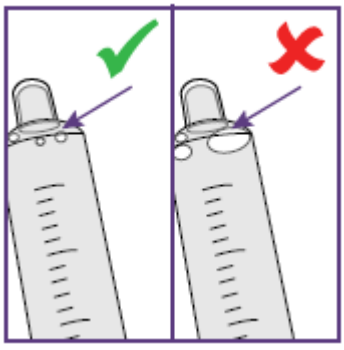
f. Sett flasken i opprett posisjon igjen.

g. Fjern den blå sprøyten **forsiktig** fra adapteren



h. Hold den blå sprøyten i opprett posisjon, og kontroller:

- at tuppen på sprøyten er fylt
- om riktig dose har blitt fylt i den blå sprøyten
- at det ikke er noen store luftbobler til stede.



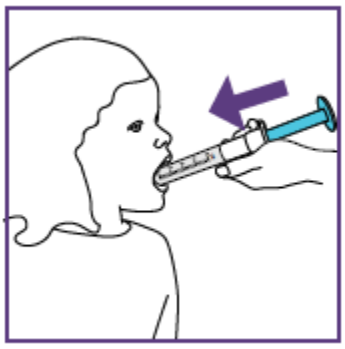
i. **Hvis det er større luftbobler eller luft i tuppen:**

- Før den blå sprøyten helt inn igjen i den store åpningen på adapteren
- Send suspensjonen tilbake i flasken ved å presse stempelstangen inn i den blå sprøyten igjen så langt det går.
- Gjenta trinn b. til h. inntil det ikke finnes store synlige luftbobler.

j. Lukk flasken med skrulokket.

Administrer suspensjonen umiddelbart etter å ha fylt den blå sprøyten (trinn 3.3)

Trinn 3.3: Administrering av forskrevet dose



a. Plasser den blå sprøyten i munnen til pasienten.
b. Rett tuppen inn mot kinnet for å gjøre det lettere å svelge naturlig.
c. Press stempelet **langsomt** inn inntil stempelet stopper (den blå sprøyten er helt tom).
d. Pass på at pasienten svelger hele dosen.

⚠	**Viktig informasjon:**

Pasienten må svelge hele legemiddeldosen.
Hvis hele dosen gjentatte ganger ikke blir svelget, eller hvis pasienten kaster opp, må du snakke med legen din for å få ytterligere instruksjoner.

e. Oppmuntre pasienten til å drikke én vanlig porsjon væske.
- For et spedbarn på 6 måneder, kan det for eksempel være 20 ml.
- Dette kan også være brystmelk.
- For en ungdom kan volumet være opptil 240 ml

4. Rengjøring og oppbevaring

Den blå sprøyten må rengjøres etter hver gangs bruk.
Følg trinnene nedenfor for å rengjøre enheten. Det er alt i alt **tre** rengjøringssykluser som er nødvendige for å sikre riktig rengjøring.

Før du begynner trenger du det følgende for å utføre trinn **4.1**:
- Hent to beholdere (for eksempel en kopp eller skål)
  - én beholder fylt med drikkevann
  - den andre beholderen skal være tom

Trinn 4.1: Rengjøring

a. Dypp tuppen av den blå sprøyten i beholderen med vann.
b. Trekk opp vann inntil stempelstangen stopper.

c. Tøm den blå sprøyten i den tomme beholderen du har satt fram

d. Gjenta trinn a. til c. **to ganger til**.
e. Etter rengjøring skal du presse stempelstangen inn igjen til den stopper.
f. Tørk av utsiden av den blå sprøyten med rent tørkepapir

	Viktig informasjon
▪ Ikke rengjør den blå sprøyten i oppvaskmaskinen. ▪ Du må aldri koke den blå sprøyten.	

Trinn 4.2: Oppbevaring

Oppbevar den blå sprøyten på et rent, tørt sted til neste gangs bruk, f.eks. i esken for Xarelto.
Beskyttes mot sollys.

	Viktig informasjon:
Den blå sprøyten **kan brukes i opptil 14 dager.**	

a. Oppbevar suspensjonen ved høyst 30 °C.

	Viktig informasjon :
Ikke frys suspensjonen. Den klargjorte suspensjonen er stabil i opptil 14 dager (klargjøringsdato pluss 14 dager). **Xarelto skal oppbevares utilgjengelig for barn.** Rekonstituert suspensjon oppbevares i opprett posisjon.	

5. Kassering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall, sprøyter og adapter bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

6. Skade/Funksjonsfeil

Enhver alvorlig hendelser som oppstår i forbindelse med produktet, skal rapporteres til produsenten og den relevante nasjonale myndigheten i ditt land.