

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xarelto 2,5 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg rivaroxaban.

Hjälpämne med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

Xarelto, i kombination med acetylsalicylsyra, är avsett för att förebygga aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter med kranskärlssjukdom eller symptomatisk perifer kärlsjukdom med hög risk för ischemiska händelser.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

- AKS

Patienter som tar Xarelto 2,5 mg två gånger dagligen ska också ta en daglig dos om 75–100 mg acetylsalicylsyra eller en daglig dos om 75–100 mg acetylsalicylsyra i tillägg till antingen en daglig dos om 75 mg klopido­grel eller en vanlig daglig dos av tiklopidin.

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

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

- Kranskärlssjukdom/ perifer kärlsjukdom

Patienter som tar Xarelto 2,5 mg två gånger dagligen ska också ta en daglig dos om 75–100 mg acetylsalicylsyra.

Hos patienter som genomgått lyckat revaskulariseringsingrepp i nedre extremitet (kirurgiskt eller endovaskulärt ingrepp inklusive hybridingrepp) på grund av symptomatisk perifer kärlsjukdom ska behandling inte påbörjas förrän hemostas har uppnåtts (se avsnitt 5.1).

Behandlingslängden ska fastställas för varje enskild patient baserat på regelbundna utvärderingar med hänsyn tagen till risken för trombotiska händelser kontra blödningsrisk.

- AKS, kranskärlssjukdom/perifer kärlsjukdom

Samtidig administrering med trombocytaggregationshämmande behandling

Hos patienter med en akut trombotisk händelse eller genomgången kärlprocedur och behov av dubbel trombocytaggregationshämmande behandling, ska fortsatt behandling med Xarelto 2,5 mg två gånger dagligen utvärderas beroende på typen av händelse eller procedur och trombocytaggregationshämmande behandling.

Säkerhet och effekt för Xarelto 2,5 mg två gånger dagligen i kombination med dubbel trombocytaggregationshämmande behandling har endast studerats hos patienter

- med nyligen genomgången AKS i kombination med acetylsalicylsyra plus klopido­grel/tiklopidin (se avsnitt 4.1) och
- efter nyligen genomgången revaskulariseringsingrepp i nedre extremitet på grund av symptomatisk perifer kärlsjukdom i kombination med acetylsalicylsyra och, om relevant, korttidsanvändning av klopido­grel (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Glömd dos

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

Byte från vitamin K-antagonister (VKA) till Xarelto

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

Byte från Xarelto till vitamin K-antagonister (VKA)

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

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

Byte från parenterala antikoagulantia till Xarelto

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

Byte från Xarelto till parenterala antikoagulantia

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

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Begränsade kliniska data från patienter med svårt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 15 - 29 ml/min) tyder på att plasmakoncentrationen av rivaroxaban är signifikant förhöjd. Xarelto ska således användas med

försiktighet hos dessa patienter. Användning hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte (se avsnitt 4.4 och 5.2).

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

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre

Ingen dosjustering (se avsnitt 4.4 och 5.2)

Risken för blödning ökar med stigande ålder (se avsnitt 4.4).

Kroppsvikt

Ingen dosjustering (se avsnitt 4.4 och 5.2)

Kön

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2)

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Xarelto 2,5 mg tabletter för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Xarelto 2,5 mg tabletter rekommenderas därför inte till barn under 18 års ålder.

Administreringssätt

Xarelto används för oralt bruk.

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

Krossning av tabletter

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

Den krossade tabletten kan också ges via magsond (se avsnitt 5.2 och 6.6).

4.3 Kontraindikationer

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

Aktiv, kliniskt signifikant blödning.

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

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

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

Samtidig behandling av kranskärslssjukdom/perifer kärlsjukdom med acetylsalicylsyra hos patienter med tidigare hemorragisk eller lakunär stroke, eller någon form av stroke inom en månad (se avsnitt 4.4).

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

Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Hos patienter med AKS har effekt och säkerhet för Xarelto 2,5 mg två gånger dagligen undersökts i kombination med de trombocytaggregationshämmande substanserna acetylsalicylsyra enbart eller acetylsalicylsyra plus klopido­grel/tiklopidin.

Hos patienter med kranskärlssjukdom/ perifer kärlsjukdom med hög risk för ischemiska händelser har effekt och säkerhet för Xarelto 2,5 mg två gånger dagligen undersökts i kombination med acetylsalicylsyra.

Hos patienter som nyligen genomgått revaskulariseringsingrepp i nedre extremitet på grund av symptomatisk perifer kärlsjukdom har effekt och säkerhet för Xarelto 2,5 mg två gånger dagligen undersökts i kombination med den trombocytaggregationshämmande substansen acetylsalicylsyra ensamt eller acetylsalicylsyra plus korttidsanvändning av klopido­grel. Vid behov ska dubbel trombocytaggregationshämmande behandling med klopido­grel vara kortvarig; långtidsanvändning av dubbel trombocytaggregationshämmande behandling ska undvikas (se avsnitt 5.1).

Behandling i kombination med andra trombocytaggregationshämmande substanser, t.ex. prasugrel eller tikagrelor, har inte undersökts och rekommenderas inte.

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

Blödningsrisk

Liksom för andra antikoagulantia bör patienter som tar Xarelto observeras noggrant med avseende på tecken på blödning. Vid tillstånd med ökad blödningsrisk bör Xarelto användas med försiktighet. Administrering av Xarelto bör avbrytas om svår blödning uppstår (se avsnitt 4.9).

I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (d.v.s. epistaxis, gingival-, gastrointestinal- och urogenitalblödningar, inklusive onormal vaginal blödning eller kraftigare menstruationsblödning) och anemi mer frekvent under långtidsbehandling med rivaroxaban i kombination med enkel eller dubbel trombocytaggregationshämmande behandling. Som tillägg till adekvat klinisk uppföljning kan sålunda laboratorietestning av hemoglobin/hematokrit vara av värde för att upptäcka ockult blödning och kvantifiera den kliniska relevansen av overt blödning, då detta bedöms vara lämpligt.

Hos flera undergrupper av patienter, som anges nedan, föreligger en ökad blödningsrisk. Således ska användning av Xarelto i kombination med dubbel trombocytaggregationshämmande behandling hos patienter med känd ökad risk för blödning vägas mot nyttan av att förebygga aterotrombotiska händelser. Dessutom ska dessa patienter övervakas noga för tecken och symtom på blödningskomplikationer och anemi efter att behandlingen inletts (se avsnitt 4.8).

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

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

Nedsatt njurfunktion

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

Interaktion med andra läkemedel

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

Försiktighet bör iaktas hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som påverkar hemostasen, till exempel icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), acetylsalicylsyra eller trombocytaggregationshämmare eller selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI). För patienter i riskzonen för ulcerös gastrointestinal sjukdom kan en lämplig profylaktisk behandling övervägas (se avsnitt 4.5 och 5.1).

Patienter som behandlas med Xarelto och trombocytaggregationshämmande substanser bör endast få samtidig behandling med NSAID om nyttan överväger blödningsrisken.

Andra riskfaktorer för blödning

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

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

Xarelto bör användas med försiktighet hos patienter med AKS och patienter med kranskärslssjukdom/perifer kärlsjukdom:

- som är ≥ 75 år och samtidigt tar enbart acetylsalicylsyra eller acetylsalicylsyra och klopido­grel eller tiklopidin. Nyttan och risken med behandlingen ska regelbundet utvärderas för varje enskild individ.
- som har låg kroppsvikt (< 60 kg) och samtidigt tar enbart acetylsalicylsyra eller acetylsalicylsyra och klopido­grel eller tiklopidin.
- Patienter med kranskärslssjukdom som har svår symtomatisk hjärtsvikt. Studiedata tyder på att dessa patienter kan ha mindre nytta av behandling med rivaroxaban (se avsnitt 5.1).

Patienter med cancer

Patienter med malign sjukdom kan samtidigt löpa högre risk för blödning och trombos. Den individuella fördelen med antitrombotisk behandling ska vägas mot risken för blödning hos patienter med aktiv cancer beroende på tumörlokalisering, antineoplastisk behandling och sjukdomsstadium. Tumörer lokaliserade i magtarmkanalen eller urogenitalområdet har associerats med en ökad risk för blödning under behandling med rivaroxaban.

Användning av rivaroxaban är kontraindicerad hos patienter med maligna tumörer med hög blödningsrisk (se avsnitt 4.3).

Patienter med hjärklaffsprötes

Rivaroxaban bör inte användas för att förebygga tromboemboliska händelser hos patienter som nyligen genomgått kateterburen aortaklaffimplantation (TAVI). Säkerhet och effekt hos Xarelto har inte studerats hos patienter med hjärklaffsprötes. Det finns därför inga data som stödjer att Xarelto ger tillräcklig antikoagulation hos denna patientgrupp. Användning av Xarelto rekommenderas inte hos dessa patienter.

Patienter med antifosfolipidsyndrom

Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK) inräknat rivaroxaban rekommenderas inte till patienter med befintlig eller tidigare trombos som har fått diagnosen antifosfolipidsyndrom. Särskilt hos patienter som är trippelpositiva (för lupus antikoagulans, antikardiolipin-antikroppar och anti-beta 2-glykoprotein I-

antikroppar) kan behandling med DOAK vara förknippad med ökad förekomst av nya trombotiska händelser jämfört med behandling med vitamin K-antagonister.

Patienter med stroke och/eller TIA

Patienter med AKS

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

Patienter med kranskärslssjukdom/perifer kärlsjukdom

Patienter med kranskärslssjukdom/perifer kärlsjukdom som tidigare haft en hemorragisk eller lakunär stroke, eller en ischemisk, icke lakunär stroke under den senaste månaden, har inte studerats (se avsnitt 4.3).

Patienter efter nyligen genomgången revaskulariseringsingrepp i nedre extremitet på grund av symptomatisk perifer kärlsjukdom med en tidigare stroke eller TIA har inte studerats. Behandling med Xarelto 2,5 mg ska undvikas till patienter som får dubbel trombocyttaggregationshämmande behandling.

Spinal/epiduralanestesi eller punktion

När neuroaxial anestesi (spinal/epiduralanestesi) eller spinal/epiduralpunktion används löper patienter som behandlas med antikoagulantia för förebyggande av tromboemboliska komplikationer en ökad risk att utveckla ett epidural- eller spinalhematom som kan resultera i långvarig eller permanent förlamning. Risken för dessa händelser kan öka genom postoperativ användning av kvarliggande epiduralkatetrar eller samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostasen. Risken kan också öka till följd av traumatisk eller upprepade epidural- eller spinalpunktioner. Patienten bör frekvent kontrolleras avseende tecken och symtom på neurologisk försämring (t.ex. domningar eller svaghet i benen, tarm- eller blåsdysfunktion). Om neurologisk försämring noteras är det nödvändigt med snabb diagnos och behandling. Innan en neuroaxial intervention påbörjas ska läkaren överväga fördelen kontra risken hos de patienter som har en pågående behandling med antikoagulantia liksom hos de patienter som kommer att ges antikoagulantia som trombosprofylax. Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av Xarelto 2,5 mg och trombocyttaggregationshämmande substanser i dessa situationer. Trombocyttaggregationshämmare ska sättas ut i enlighet med tillverkarens forskrivningsinformation.

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

Doseringsrekommendationer före och efter invasiva procedurer och kirurgiska ingrepp

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

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

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

Äldre

Blödningsrisken kan öka med stigande ålder (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Hudreaktioner

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

Information om hjälpämnen

Xarelto innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd ska inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktos malabsorption. Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

CYP3A4 och P-gp-hämmare

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

Aktiva substanser som kraftigt hämmar endast en av elimineringsvägarna för rivaroxaban, antingen CYP3A4 eller P-gp, förväntas kunna öka plasmakoncentrationen av rivaroxaban i mindre utsträckning. Exempelvis gav klaritromycin (500 mg två gånger dagligen), ansedd som en kraftig hämmare av CYP3A4 och måttlig hämmare av P-gp, en 1,5-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,4-faldig ökning av C_{max} . Interaktionen med klaritromycin är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

Erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen), som måttligt hämmar CYP3A4 och P-gp, ledde till en 1,3-faldig ökning av genomsnittligt AUC och C_{max} för rivaroxaban. Interaktionen med erytromycin är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant. Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen) till en 1,8-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6 -faldig ökning av C_{max} jämfört med patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin till en 2,0-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6 -faldig ökning av C_{max} jämfört med patienter med normal njurfunktion. Effekten av erytromycin är additiv till nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Flukonazol (400 mg en gång dagligen), som anses vara en måttlig hämmare av CYP3A4, gav en 1,4-faldig ökning av genomsnittligt AUC och en 1,3-faldig ökning av C_{max} för rivaroxaban. Interaktionen med flukonazol är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

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

Antikoagulantia

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

NSAID/trombocytaggregationshämmare

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

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

Klopidogrel (300 mg bolusdos följt av 75 mg underhållsdos) visade inte någon farmakokinetisk interaktion med rivaroxaban (15 mg) men en relevant ökning av blödningstiden observerades hos en subpopulation av

patienterna, utan att samtidigt påverka trombocytaggregationen, eller nivåerna av P-selektin- eller GPIIb-/IIIa-receptorer.

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

SSRI/SNRI

Liksom med andra antikoagulantia kan en ökad blödningsrisk föreligga vid samtidig användning av SSRI och SNRI på grund av deras rapporterade effekt på trombocyter. Vid samtidig användning i det kliniska programmet för rivaroxaban observerades numeriskt högre incidenser av större allvarlig samt icke-allvarlig kliniskt relevant blödning i alla behandlingsgrupper.

Warfarin

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

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

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

CYP3A4-inducerare

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

Andra samtidigt pågående behandlingar

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

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

Laboratorieparametrar

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för rivaroxaban har utvärderats i tretton pivotala fas III-studier (se tabell 1).

Totalt 69 608 vuxna patienter i nitton fas III-studier och 488 pediatrika patienter i två fas II-studier och två fas III-studier exponerades för rivaroxaban.

Tabell 1: Antal patienter, total dygnsdos och maximal behandlingstid i vuxna och pediatrika fas III-studier

Indikation	Antal patienter*	Total dygnsdos	Maximal behandlingstid
Förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6 097	10 mg	39 dagar
Förebyggande av VTE hos medicinskt sjuka patienter	3 997	10 mg	39 dagar
Behandling av djup ventrombos (DVT), lungemboli (LE) och förebyggande av återkommande händelser	6 790	Dag 1-21: 30 mg Dag 22 och framåt: 20 mg Efter minst 6 månader: 10 mg eller 20 mg	21 månader
Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda och barn under 18 år efter initiering av standard-antikoagulationsbehandling	329	Kroppsviktsjusterad dos för att uppnå en exponering likartad den som observeras hos vuxna behandlade för DVT med 20 mg rivaroxaban en gång dagligen	12 månader
Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer	7 750	20 mg	41 månader
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter efter AKS	10 225	5 mg respektive 10 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller acetylsalicylsyra och	31 månader

		klopidogrel eller tiklopidin	
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter med kranskärslssjukdom/perifer kärlsjukdom	18 244	5 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller enbart 10 mg	47 månader
	3 256**	5 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra	42 månader

* Patienter som fått minst en dos rivaroxaban

** Från VOYAGER PAD-studien

De vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter som fick rivaroxaban var blödning (tabell 2) (se också avsnitt 4.4 och "Beskrivning av utvalda biverkningar" nedan). De vanligast rapporterade blödningarna var näsblödning (4,5 %) och blödning i mag-tarmkanalen (3,8 %).

Tabell 2: Blödning* och anemi hos patienter exponerade för rivaroxaban i de avslutade vuxna och pediatrika fas III-studierna

Indikation	Blödning av alla slag	Anemi
Förebyggande av VTE hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6,8 % av patienter	5,9 % av patienter
Förebyggande av VTE hos medicinskt sjuka patienter	12,6 % av patienter	2,1 % av patienter
Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser	23 % av patienter	1,6 % av patienter
Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda och barn under 18 år efter initiering av standard-antikoagulationsbehandling	39,5 % av patienter	4,6 % av patienter
Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer	28 per 100 patientår	2,5 per 100 patientår
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter efter AKS	22 per 100 patientår	1,4 per 100 patientår
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter med kranskärslssjukdom/perifer kärlsjukdom	6,7 per 100 patientår	0,15 per 100 patientår **
	8,38 per 100 patientår [#]	0,74 per 100 patientår*** [#]

* Alla blödningshändelser samlas in, rapporteras och bedöms i alla rivaroxabanstudier.

** I COMPASS-studien är anemiincidensen låg på grund av att en selektiv metod att samla in biverkningar användes

*** En selektiv metod att samla in biverkningar användes

Från VOYAGER PAD-studien

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Frekvenserna av biverkningar rapporterade med Xarelto hos vuxna och pediatrika patienter sammanfattas i tabell 3 nedan enligt klassificering av organsystem (i MedDRA) och frekvens.

Frekvenser definieras som:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 3: Alla biverkningar som rapporterats hos vuxna i samband med behandling i fas III-studier eller efter godkännandet för försäljning* samt hos barn i två fas II-studier och två fas III-studier

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				
Anemi (inkl. respektive laboratorieparameter)	Trombocytos (inkl. förhöjt trombocytvärde) ^A , trombocytopeni			
Immunsystemsjukdomar				
	Allergisk reaktion, allergisk dermatit, angioödem och allergiskt ödem		Anafylaktiska reaktioner inkl. anafylaktisk chock	
Centrala och perifera nervsystemet				
Yrsel, huvudvärk	Cerebral och intrakraniell blödning, synkope			
Ögon				
Blödning från ögat (inkl. konjunktivalblödning)				
Hjärtsjukdomar				
	Takykardi			
Vaskulära sjukdomar				
Hypotoni, hematom				
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar				
Epistaxis, hemoptys			Eosinofil pneumoni	
Magtarmkanalen				
Gingivalblödning, blödning i magtarmkanalen (inkl. rektalblödning), gastrointestinal- och buksmärta, dyspepsi, illamående, konstipation ^A , diarré, kräkning ^A	Muntorrhet			

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar				
Förhöjning av transaminaser	Nedsatt leverfunktion, förhöjt bilirubin, förhöjt alkaliskt fosfatas i blod ^A , förhöjt GGT ^A	Gulsot, förhöjning av konjugerat bilirubin (med eller utan samtidig ALAT-förhöjning), gallstas, hepatit (inkl. hepatocellulär skada)		
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad				
Klåda (inkl. sällsynta fall av generaliserad klåda), hudutslag, ekkymos, kutan och subkutan blödning	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, DRESS- syndrom	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				
Smärta i extremitet ^A	Hemartros	Muskelblödning		Kompartment-syndrom sekundärt till blödning
Njur- och urinvägssjukdomar				
Urogenitala blödningar (inkl. hematuri och menorragi ^B), försämrad njurfunktion (inkl. förhöjning av blodkreatinin, förhöjning av blodurea)				Njursvikt/akut njursvikt sekundärt till blödning tillräcklig för att orsaka hypoperfusion, antikoagulantirelaterad nefropati
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe				
Feber ^A , perifert ödem, minskad allmän kraft och energi (inkl. trötthet, asteni)	Sjukdomskänsla (inkl. malaise)	Lokalt ödem ^A		
Utredningar				
	Förhöjt LDH ^A , förhöjt lipas ^A , förhöjt amylas ^A			
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer				
Blödning efter ingrepp (inkl. postoperativ anemi och sårblödning), kontusion, sårsekret ^A		Vaskulärt pseudoaneurysm ^C		

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

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

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

- * En i förväg specificerad selektiv metod att samla in biverkningar användes i valda fas III-studier. Incidensen av biverkningar ökade inte och inga nya biverkningar identifierades vid analys av dessa studier.

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Sällsynta fall av överdosering upp till 1 960 mg har rapporterats. Vid överdosering ska patienten observeras noggrant med avseende på blödningskomplikationer eller andra biverkningar (se avsnittet ”Åtgärder vid blödning”). På grund av begränsad absorption förväntas en maximal effekt utan ytterligare ökning av den genomsnittliga exponeringen i plasma uppnås vid supratherapeutiska doser om 50 mg rivaroxaban eller mer. Ett specifikt medel för reversering (andexanet alfa) som reverserar den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban finns tillgängligt (se produktresumén för andexanet alfa). Administrering av aktivt kol för att minska absorption kan övervägas vid fall av överdosering av rivaroxaban.

Åtgärder vid blödning

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia, direkta faktor Xa-hämmare, ATC-kod: B01AF01

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamiska effekter

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

AKS

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

Både behandling med 2,5 mg två gånger dagligen respektive 5 mg två gånger dagligen var effektiva för att ytterligare minska förekomsten av kardiovaskulära händelser mot en bakgrund av vanlig trombocyttaggregationshämmande behandling. Behandling med 2,5 mg två gånger dagligen minskade mortaliteten, och det finns bevis för att den lägre dosen medför lägre blödningsrisk. Därför rekommenderas

behandling med rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen samtidigt med enbart acetylsalicylsyra eller med acetylsalicylsyra och klopido­grel eller tiklopidin för att förebygga aterotrombotiska händelser hos vuxna patienter efter AKS med förhöjda hjärtmarkörer.

I förhållande till placebo minskar rivaroxaban signifikant det primära sammansatta effektmåttet kardiovaskulär döds, hjärtinfarkt eller stroke. Effekten drevs av en minskning av kardiovaskulär död och hjärtinfarkt, och observerades tidigt med konstant behandlingseffekt över hela behandlingsperioden (se tabell 4 och figur 1). Även det första sekundära effektmåttet (alla dödsorsaker, hjärtinfarkt eller stroke) minskade signifikant. En ytterligare retrospektiv analys visade en nominell signifikant minskning av incidensen för stenttrombos jämfört med placebo (se tabell 4). Incidensen för det primära säkerhetsmåttet (icke-CABG-relaterad större blödning enligt TIMI) var högre hos patienter behandlade med rivaroxaban än hos patienter som fick placebo (se tabell 6). Incidensen var likvärdig mellan rivaroxaban och placebo för komponenterna blödning med dödlig utgång, hypotension som kräver behandling med intravenösa inotropa medel och kirurgisk intervention p g a pågående blödning.

Tabell 5 visar effektnesultaten hos patienter som genomgått perkutan koronarintervention (PCI). Säkerhetsresultaten i denna undergrupp av patienter som genomgått PCI var jämförbara med säkerhetsresultaten i studien som helhet.

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

Tabell 4: Effektergebnis von der Phase III-Studie ATLAS ACS 2 TIMI 51

Studiepopulation	Patienter mit nuremlich akutem Koronarsyndrom ^{a)}	
	Rivaroxaban 2,5 mg, zwei Mal taglich, N=5 114 n(%) Risikowert (95 % KI) p-Wert ^{b)}	Placebo N=5 113 n (%)
Kardiovaskuläre Todesursache, Myokardinfarkt oder Schlaganfall	313 (6,1 %) 0,84 (0,72; 0,97) p = 0,020*	376 (7,4 %)
Alle Todesursachen, Myokardinfarkt oder Schlaganfall	320 (6,3 %) 0,83 (0,72; 0,97) p = 0,016*	386 (7,5 %)
Kardiovaskuläre Todesursache	94 (1,8 %) 0,66 (0,51; 0,86) p = 0,002**	143 (2,8 %)
Alle Todesursachen	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 %)
Schlaganfall	46 (0,9 %) 1,13 (0,74; 1,73) p = 0,562	41 (0,8 %)
Stentthrombose	61 (1,2 %) 0,70 (0,51; 0,97) p = 0,033**	87 (1,7 %)

a) Analysgruppe für modifiziertes Intent-to-Treat (Analysgruppe für Gesamt-Intent-to-Treat für Stentthrombose)

b) verglichen mit Placebo; Log-Rank p-Wert

* statistisch überlegen

** nominell signifikant

Tabell 5: Effektergebnat från fas III-studien ATLAS ACS 2 TIMI 51 hos patienter som genomgått PCI

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

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

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

** nominellt signifikant

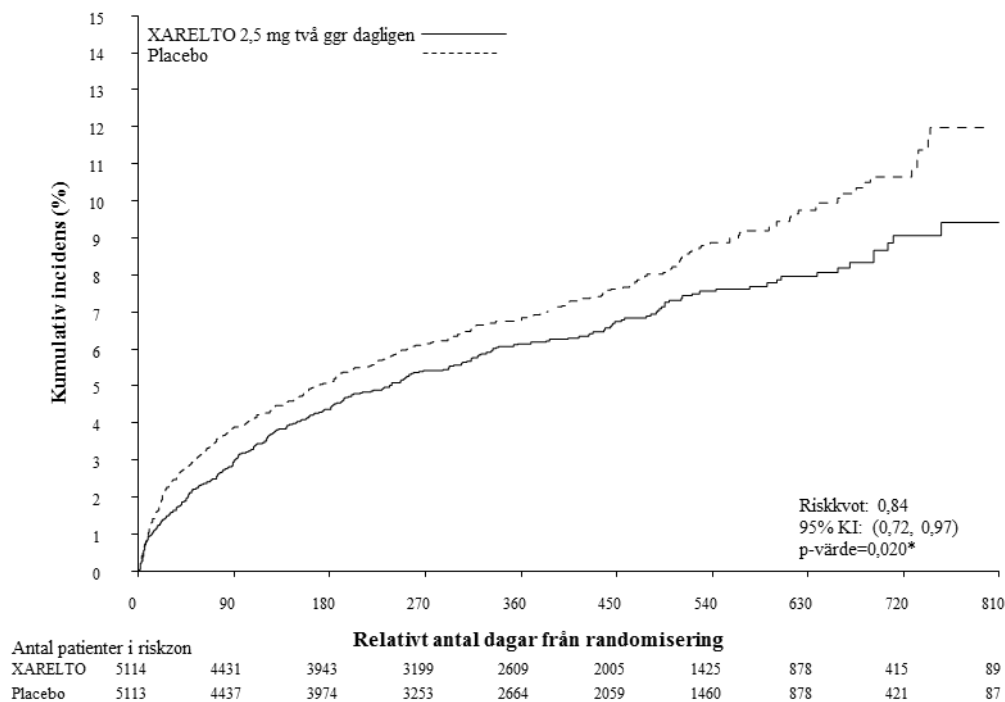
Tabell 6: Säkerhetsresultat från fas III-studien ATLAS ACS 2 TIMI 51

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

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

* statistiskt signifikant

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



Kranskärslssjukdom/perifer kärlsjukdom

Fas III-studien COMPASS (27 395 patienter, 78,0 % män, 22,0 % kvinnor) visade effekt och säkerhet vid användning av rivaroxaban för att förebygga det sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke hos patienter med kranskärslssjukdom eller symptomatisk perifer kärlsjukdom med hög risk för ischemiska händelser. Patienterna följdes under 23 månader i median och som längst under 3,9 år.

Försökspersoner utan behov av fortsatt behandling med en protonpumpshämmare randomiserades till pantoprazol eller placebo. Alla patienter randomiserades därefter 1:1:1 till rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen/acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen, till rivaroxaban 5 mg två gånger dagligen eller till enbart acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen och deras matchande placebo.

Kranskärslspatienterna uppvisade flerkärslssjukdom och/eller tidigare hjärtinfarkt. För patienter < 65 år krävdes ateroskleros i minst två kärlbäddar eller minst två ytterligare kardiovaskulära riskfaktorer.

Patienter med perifer kärlsjukdom hade tidigare genomgått interventioner som bypass-kirurgi eller perkutan transluminal angioplastik eller amputation av fot/extremitet på grund av arteriell kärlsjukdom eller cladiocatio intermittens med ankel-armindex < 0,90 och/eller signifikant perifer artärstenos eller tidigare karotisrevaskularisering eller asymtomatisk karotisstenos ≥ 50 %.

Exklusionskriterierna inkluderade behov av dubbel trombocyttaggregationshämning eller annan icke-ASA-trombocyttaggregationshämmande behandling eller oral koagulationshämmande behandling och patienter med blödningsrisk eller hjärtsvikt med ejektionsfraktion < 30 % eller New York Heart Association klass III eller IV, eller en ischemisk, icke-lakunär stroke inom 1 månad eller anamnes på hemorragisk eller lakunär stroke.

Rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen kombinerat med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen var överlägset acetylsalicylsyra 100 mg avseende minskning av det primära sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, hjärtinfarkt och stroke (se tabell 7 och figur 2).

En signifikant ökning av det primära säkerhetsmåttet (större blödningshändelser enligt modifierade ISTH-kriterier) förelåg hos patienter behandlade med rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen kombinerat med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen jämfört med patienter som fick acetylsalicylsyra 100 mg (se tabell 8).

För det primära effektmåttet var den observerade nyttan med rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen plus acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen HR 0,89 (95 % KI 0,7-1,1) hos patienter ≥ 75 år (incidens: 6,3 % vs 7,0 %) och HR=0,70 (95 % KI 0,6-0,8) hos patienter <75 år (3,6 % vs 5,0 %). För större blödningshändelser enligt modifierade ISTH-kriterier var den observerade riskökningen HR 2,12 (95 % KI 1,5-3,0) hos patienter ≥ 75 år (5,2 % vs 2,5 %) och HR=1,53 (95 % KI 1,2-1,9) hos patienter <75 år (2,6 % vs 1,7 %).

Användning av 40 mg pantoprazol en gång dagligen i tillägg till antitrombotisk studiemedicinering i patienter utan kliniskt behov av en protonpumpshämmare visade ingen ökad förebyggande nytta för övre gastrointestinala händelser (d.v.s. övre gastrointestinal blödning, övre gastrointestinala ulcerationer eller övre gastrointestinal obstruktion eller perforering). Förekomsten av övre gastrointestinala händelser var 0,39/100 patientår för gruppen som fick pantoprazol 40 mg en gång dagligen och 0,44/100 patientår i gruppen som fick placebo en gång dagligen.

Tabell 7: Effekteresultat från fas III-studien COMPASS

Studiepopulation	Patienter med kranskärslssjukdom / perifer kärlsjukdom ^{a)}					
Behandlingsdos	Rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen kombinerat med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=9152	Acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=9126				
	Patienter med händelser	KM %	Patienter med händelser	KM %	HR (95% KI)	p-värde ^{b)}
Stroke, hjärtinfarkt eller kardiovaskulär död	379 (4,1 %)	5,20 %	496 (5,4 %)	7,17 %	0,76 (0,66;0,86)	p = 0,00004*
- Stroke	83 (0,9 %)	1,17 %	142 (1,6 %)	2,23 %	0,58 (0,44;0,76)	p = 0,00006
- Hjärtinfarkt	178 (1,9 %)	2,46 %	205 (2,2 %)	2,94 %	0,86 (0,70;1,05)	p = 0,14458
- Kardiovaskulär död	160 (1,7 %)	2,19 %	203 (2,2 %)	2,88 %	0,78 (0,64;0,96)	p = 0,02053
Alla dödsorsaker	313 (3,4 %)	4,50 %	378 (4,1 %)	5,57 %	0,82 (0,71;0,96)	
Akut extremitetsischemi	22 (0,2 %)	0,27 %	40 (0,4 %)	0,60 %	0,55 (0,35;0,92)	

a) analysgrupp för intent to treat, primära analyser

b) jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg; Log-Rank p-värde

* Minskningen av det primära effektmåttet var statistiskt överlägset.

KI: konfidensintervall; KM %: Kaplan-Meier-skattning av kumulativ incidensrisk beräknad efter 900 dagar

Tabell 8: Säkerhetsresultat från fas III-studien COMPASS

Studiepopulation	Patienter med kranskärslssjukdom / perifer kärlsjukdom ^{a)}		
Behandlingsdos	Rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen kombinerat med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen, N=9152 n (kum. risk %)	Acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=9126 n (kum.risk %)	Riskkvot (95 % KI) p-värde ^{b)}
Större blödning enligt modifierade ISTH-kriterier	288 (3,9 %)	170 (2,5 %)	1,70 (1,40;2,05) p < 0,00001
- Dödlig blödningshändelse	15 (0,2 %)	10 (0,2 %)	1,49 (0,67;3,33) p = 0,32164
- Symtomatisk blödning i kritiska organ (ej dödlig)	63 (0,9 %)	49 (0,7 %)	1,28 (0,88;1,86) p = 0,19679
- Blödning i operationsområdet som kräver reoperation (ej dödlig, ej i kritiskt organ)	10 (0,1 %)	8 (0,1 %)	1,24 (0,49;3,14) p = 0,65119

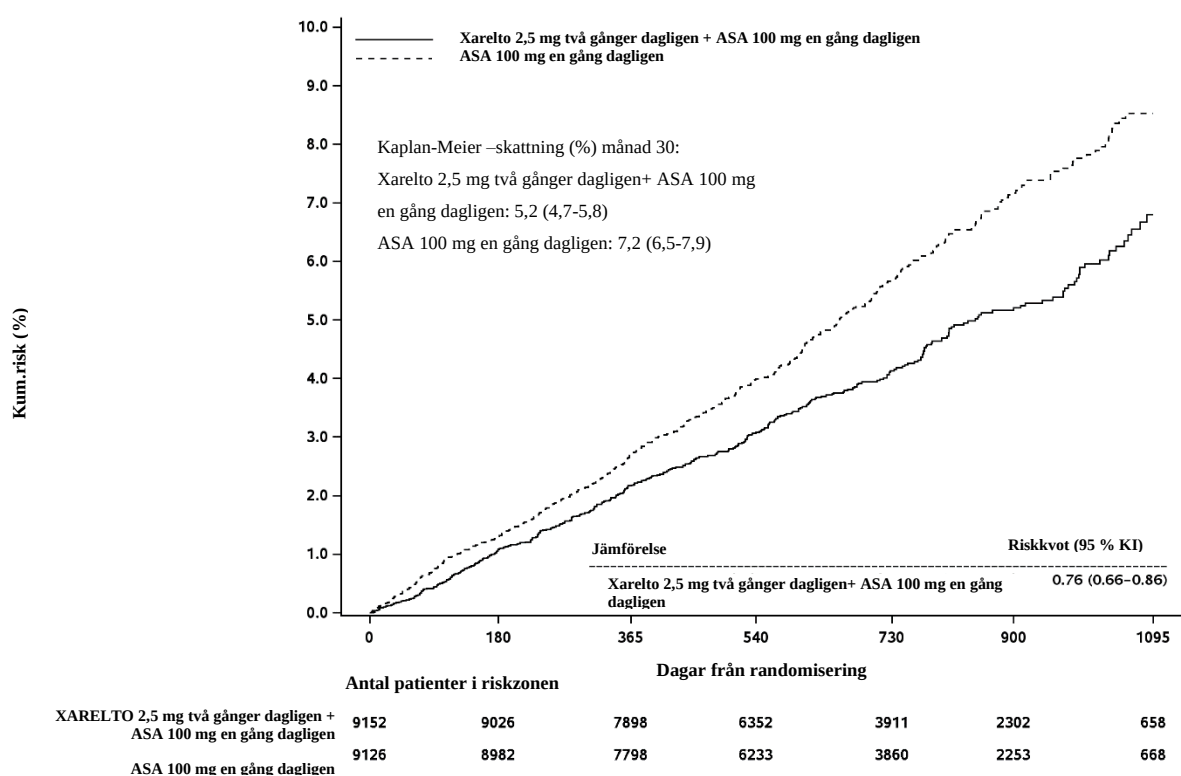
Studiepopulation	Patienter med kranskärslssjukdom / perifer kärlsjukdom ^{a)}		
Behandlingsdos	Rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen kombinerat med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen, N=9152 n (kum. risk %)	Acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=9126 n (kum.risk %)	Riskkvot (95 % KI) p-värde ^{b)}
- Blödning som leder till sjukhusinläggning (ej dödlig, ej i kritiskt organ, utan behov av reoperation)	208 (2,9 %)	109 (1,6 %)	1,91 (1,51;2,41) p < 0,00001
- Med inläggning över natten	172 (2,3 %)	90 (1,3 %)	1,91 (1,48;2,46) p < 0,00001
- Utan inläggning över natten	36 (0,5 %)	21 (0,3 %)	1,70 (0,99;2,92) p = 0,04983
Större gastrointestinal blödning	140 (2,0 %)	65 (1,1 %)	2,15 (1,60;2,89) p < 0,00001
Större intrakraniell blödning	28 (0,4 %)	24 (0,3 %)	1,16 (0,67;2,00) p = 0,59858

a) analysgrupp för intent to treat, primära analyser

b) jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg; Log-Rank p-värde

KI: konfidensintervall; kum.risk: kumulativ incidensrisk (Kaplan-Meier-skattningar) efter 30 månader; ISTH: International Society on Thrombosis and Haemostasis

Figur 2: Tid till första primära effektmått (stroke, hjärtinfarkt, kardiovaskulär död) i COMPASS



KI: konfidensintervall

Patienter efter nyligen genomgången revaskulariseringsingrepp i nedre extremitet på grund av symptomatisk perifer kärlsjukdom

I den pivotala dubbelblinda fas III-studien **VOYAGER PAD** randomiserades 6 564 patienter efter nyligen genomgången revaskulariseringsingrepp i nedre extremitet (kirurgiskt eller endovaskulärt ingrepp inklusive hybridgrepp) på grund av symptomatisk perifer kärlsjukdom till en av två

trombocytaggregationshämmande behandlingsgrupper: rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen i kombination med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen eller till acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen, i förhållandet 1:1. Patienter tilläts dessutom ytterligare behandling med klopido­grel i standarddos en gång dagligen i upp till 6 månader. Syftet med studien var att visa effekt och säkerhet för rivaroxaban plus acetylsalicylsyra för att förebygga hjärtinfarkt, ischemisk stroke, kardiovaskulär död, akut extremitetsis­chemi eller större amputation av vaskulär orsak hos patienter efter nyligen genomgången revaskulariseringsingrepp i nedre extremitet på grund av symptomatisk perifer kärlsjukdom. Patienter ≥ 50 år med dokumenterad måttlig till svår symptomatisk aterosklerotisk perifer kärlsjukdom i nedre extremitet styrkt av samtliga av följande: kliniskt (dvs. funktionella begränsningar), anatomiskt (dvs. bilddiagnostiskt bekräftad perifer kärlsjukdom distalt om extern höftartär) och hemodynamiskt (ankel-brakialindex [ABI] $\leq 0,80$ eller tå-brakialindex [TBI] $\leq 0,60$ för patienter utan tidigare revaskularisering i extremitet eller ABI $\leq 0,85$ eller TBI $\leq 0,65$ för patienter med tidigare revaskularisering i extremitet) inkluderades. Patienter i behov av dubbel trombocytaggregationshämmande behandling i > 6 månader, eller någon annan trombocytaggregationshämmande behandling än acetylsalicylsyra och klopido­grel, eller oral koagulationshämmande behandling, samt patienter med tidigare intrakraniell blödning, stroke eller TIA, eller patienter med eGFR < 15 ml/min exkluderades.

Genomsnittlig tid till uppföljning var 24 månader och den maximala uppföljningstiden var 4,1 år.

Genomsnittsåldern för rekryterade patienter var 67 år och 17 % av patientpopulationen var > 75 år.

Mediantid från index-revaskulariseringsingrepp till början av studiebehandling var 5 dagar hos den totala populationen (6 dagar efter kirurgi och 4 dagar efter endovaskulär revaskularisering inklusive hybrid­ingrepp). Totalt fick 53 % av patienterna kortvarig bakgrundsbehandling med klopido­grel under en mediantid på 31 dagar. Enligt studieprotokollet kunde studiebehandling påbörjas snarast möjligt men inte senare än 10 dagar efter ett framgångsrikt kvalificerande revaskulariseringsingrepp och efter att hemostas säkerställts.

Rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen i kombination med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen var överlägset vad gäller minskningen av det primära sammansatta effektmåttet kardiovaskulär död, ischemisk stroke, kardiovaskulär död, akut extremitetsis­chemi och större amputation av vaskulär orsak jämfört med acetylsalicylsyra ensamt (se tabell 9). Det primära säkerhetsmåttet större blödning enligt TIMI var högre hos patienter som behandlats med rivaroxaban och acetylsalicylsyra, utan någon ökning av fatal eller intrakraniell blödning (se tabell 10).

De sekundära effektmått­en testades i för­specificerad, hierarkisk ordning (se tabell 9).

Tabell 9: Effektnesultat från fas III VOYAGER PAD

Studiepopulation	Patienter efter nyligen genomgången revaskulariseringsingrepp i nedre extremitet på grund av symptomatisk perifer kärlsjukdom ^{a)}		
Behandlingsdos	Rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen i kombination med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=3 286 n (kum. risk %) ^{c)}	Acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=3 278 n (kum. risk %) ^{c)}	Risikkvot (95 % KI) ^{d)}
Primärt effektmått^{b)}	508 (15,5 %)	584 (17,8 %)	0,85 (0,76; 0,96) P = 0,0043^{e)*}
- Hjärtinfarkt	131 (4,0 %)	148 (4,5 %)	0,88 (0,70; 1,12)
- Ischemisk stroke	71 (2,2 %)	82 (2,5 %)	0,87 (0,63; 1,19)
- Kardiovaskulär död	199 (6,1 %)	174 (5,3 %)	1,14 (0,93; 1,40)
- Akut extremitetsischemi ^{f)}	155 (4,7 %)	227 (6,9 %)	0,67 (0,55; 0,82)
- Större amputation av vaskulär orsak	103 (3,1 %)	115 (3,5 %)	0,89 (0,68; 1,16)
Sekundära effektmått			
Oplanerad index-revaskularisering i extremitet för återkommande extremitetsischemi	584 (17,8 %)	655 (20,0 %)	0,88 (0,79; 0,99) P = 0,0140 ^{e)*}
Sjukhusinläggning av koronar eller perifer orsak (endera nedre extremitet) av trombotisk karaktär	262 (8,0 %)	356 (10,9 %)	0,72 (0,62; 0,85) p < 0,0001 ^{e)*}
Dödsorsak oavsett orsak	321 (9,8 %)	297 (9,1 %)	1,08 (0,92; 1,27)
VTE-händelser	25 (0,8 %)	41 (1,3 %)	0,61 (0,37; 1,00)

^{a)} analysgrupp för intent-to-treat, primära analyser; bedömda av oberoende klinisk bedömningskommitté (ICAC)

^{b)} sammansättning av hjärtinfarkt, ischemisk stroke, kardiovaskulär död (kardiovaskulär död och okänd dödsorsak), akut extremitetsischemi och större amputation av vaskulär orsak

^{c)} endast den första uppkomsten av effektmåttet under analys inom dataomfånget från en patient beaktas

^{d)} HR (95 % KI) är baserad på Cox proportionella riskmodell stratifierad enligt typ av procedur och användning av klopido­grel med behandling som enda kovariat.

^{e)} Ensidigt p-värde är baserat på log-ranktest stratifierat enligt typ av procedur och klopido­grelanvändning med behandling som faktor.

^{f)} akut extremitetsischemi definieras som plötslig avsevärd försämring av perfusion i extremitet, antingen med ny pulsdeficit eller som kräver terapeutisk intervention (t.ex. trombolys eller trombektomi eller akut revaskularisering) och som leder till inläggning på sjukhus.

* Minskningen av effektmåttet var statistiskt överlägset.

KI: konfidensintervall

Tabell 10: Säkerhetsresultat från fas III VOYAGER PAD

Studiepopulation	Patienter efter nyligen genomgången revaskulariseringsingrepp i nedre extremitet på grund av symptomatisk perifer kärlsjukdom ^{a)}		
Behandlingsdos	Rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen i kombination med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=3 256 n (kum. risk %) ^{b)}	Acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=3 248 n (kum. risk %) ^{b)}	Riskkvot (95 % KI) ^{c)} p-värde ^{d)}
Större blödning enligt TIMI (CABG/icke-CABG)	62 (1,9 %)	44 (1,4 %)	1,43 (0,97; 2,10) p = 0,0695
- Fatal blödning	6 (0,2 %)	6 (0,2 %)	1,02 (0,33; 3,15)
- Intrakraniellt blödning	13 (0,4 %)	17 (0,5 %)	0,78 (0,38; 1,61)
- Overt blödning förknippad med fallande Hb $\geq$ 5 g/dl/Hct $\geq$ 15 %	46 (1,4 %)	24 (0,7 %)	1,94 (1,18; 3,17)
Större blödning enligt ISTH	140 (4,3 %)	100 (3,1 %)	1,42 (1,10; 1,84) p = 0,0068
- Fatal blödning	6 (0,2 %)	8 (0,2 %)	0,76 (0,26; 2,19)
- Icke-fatal blödning i kritiskt organ	29 (0,9 %)	26 (0,8 %)	1,14 (0,67; 1,93)
Kliniskt relevant icke-större blödning enligt ISTH	246 (7,6 %)	139 (4,3 %)	1,81 (1,47; 2,23)

^{a)} Säkerhetsanalysuppsättning (alla randomiserade patienter med minst en dos studieläkemedel), ICAC: Independent Clinical Adjudication Committee (oberoende klinisk bedömningskommitté)

^{b)} n = antal patienter med händelser, N = antal patienter med risk, % = $100 \times n/N$, n/100 p-år = andel patienter med händelser/kumulativ tid med risk

^{c)} HR (95 % KI) är baserad på Cox proportionella riskmodell stratifierad enligt typ av procedur och användning av klopido­grel med behandling som enda kovariat

^{d)} Tvåsidigt p-värde är baserat på log-ranktest stratifierat enligt typ av procedur och klopido­grelanvändning med behandling som en faktor

Kranskär­lssjukdom med hjärtsvikt

COMMANDER HF-studien inkluderade 5022 patienter med hjärtsvikt och uttalad kranskär­lssjukdom efter inläggning på sjukhus för dekom­pen­serad hjärtsvikt. Patienterna blev slumpmässigt indelade i en av de två behandlingsgrupperna: rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen (N=2507) respektive matchande placebo (N=2515). Medianen för behandlingstiden i studien var 504 dagar.

Patienterna ska ha haft symtomatisk hjärtsvikt i minst 3 månader och vänsterkammar ejektionsfraktion (LVEF) $\leq$ 40 % inom det första året efter inklusion i studien. Vid baslinjen var medianen för ejektionsfraktionen 34 % (IQR: 28 %-38 %) och 53 % av patienterna var NYHA klass III eller IV.

Den primära effektanalysen (d.v.s. dödsorsak oavsett orsak, hjärtinfarkt, eller stroke) visade ingen signifikant statistisk skillnad mellan gruppen som fick rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen och placebo med riskkvot=0,94 (95 % KI 0,84 – 1,05), p=0.270. För dödsorsakoavsett orsak var det ingen skillnad mellan rivaroxaban och placebo i antal händelser (frekvensen av händelser per 100 patient-år; 11,41 jämfört med 11,63, riskkvot: 0,98; 95 % KI: 0,87 till 1,10; p=0.743). Frekvensen av händelser av hjärtinfarkter per 100 patient-år (rivaroxaban jämfört med placebo) var 2,08 jämfört med 2,52 (riskkvot 0,83; 95 % KI: 0,63 till 1,08; p=0.165) och för stroke var frekvensen av händelser per 100 patient-år 1,08 jämfört med 1,62 (riskkvot: 0,66; 95 % KI: 0,47 till 0,95; p=0,023). Det primära säkerhetsmåttet (d.v.s. blödning med dödlig utgång eller blödning i ett kritiskt organ med risk för permanent funktionsnedsättning), inträffade hos 18 (0,7 %) patienter i gruppen med rivaroxaban 2,5 mg två gånger dagligen respektive 23 (0,9 %) av patienterna i placebogruppen (riskkvot=0,80; 95 % KI 0,43 – 1,49; p=0.484). Det var en statistisk signifikant ökning av

allvarliga blödningar enligt ISTH-kriterier i rivaroxabangruppen jämfört med placebo (frekvensen av händelser per 100 patient-år: 2,04 jämfört med 1,21, riskkvot 1,68; 95 % KI: 1,18 to 2,39; $p=0.003$). Hos patienter med mild till måttlig hjärtsvikt var behandlingseffekten för denna undergrupp i COMPASS-studien jämförbar med hela studiepopulationen (se avsnitt Kranskärslssjukdom/perifer kärlsjukdom).

Patienter med trippelpositivt antifosfolipidsyndrom av högrisktyp

I en randomiserad, av prövaren sponsrad, öppen multicenterstudie med blindad bedömning av effektmått jämfördes rivaroxaban med warfarin hos patienter med befintlig eller tidigare trombos, som har fått diagnosen antifosfolipidsyndrom och löper hög risk för tromboemboliska händelser (positiva för alla tre antifosfolipidtester: lupus antikoagulans, antikardiolipin-antikroppar och anti-beta 2-glykoprotein I-antikroppar). Studien avbröts i förtid efter registrering av 120 patienter, till följd av ett överskott av händelser bland patienterna i rivaroxaban-armen. Genomsnittlig uppföljning var 569 dagar. 59 patienter randomiserades till rivaroxaban 20 mg (15 mg för patienter med kreatininclearance (CrCl) < 50 ml/min) och 61 till warfarin (INR 2,0–3,0). Tromboemboliska händelser uppträdde hos 12 % av patienterna som randomiserades till rivaroxaban (4 ischemiska stroke och 3 hjärtinfarkter). Inga händelser rapporterades hos patienterna som randomiserades till warfarin. Större blödningar uppträdde hos 4 patienter (7 %) i rivaroxaban-gruppen och 2 patienter (3 %) i warfarin-gruppen.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Xarelto för alla grupper av den pediatrika populationen för förebyggande av tromboemboliska händelser (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

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

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

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

Distribution

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

Metabolism och eliminering

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

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

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

Särskilda populationer

Kön

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

Äldre

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

Olika viktkategorier

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

Interetniska skillnader

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

Farmakokinetiska data hos patienter

Hos patienter som fick 2,5 mg rivaroxaban två gånger dagligen för att förebygga aterotrombotiska händelser hos patienter med AKS var det geometriska medelvärde av koncentrationen (90 % prediktionsintervall) 2–4 timmar respektive ca. 12 timmar efter dosintag (vilket ungefärligen motsvarar maximala och minimala koncentrationer under doseringsintervallet) 47 (13–123) respektive 9,2 (4,4–18) mikrog/l.

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

Pediatrik population

Säkerhet och effekt har inte fastställts för indikationerna akut koronart syndrom och kranskärlssjukdom/symptomatisk perifer artärsjukdom för barn och ungdomar upp till 18 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Laktosmonohydrat
Hypromellos (2910)
Natriumlaurilsulfat
Magnesiumstearat

Filmdragering

Makrogol (3350)
Hypromellos (2910)
Titandioxid (E 171)
Gul järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Krossade tabletter

Krossade Xarelto-tabletter är stabila i vatten och i äppelmos i upp till 4 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartonger innehållande 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 eller 196 filmdragerade tabletter i PP/Alu folieblister.

Kartonger innehållande 10 x 1 eller 100 x 1 filmdragerade tabletter i PP/Alu perforerat endosfolieblister.

Multipelförpackning innehållande 10 förpackningar om 10 x 1 (100 filmdragerade tabletter) i PP/Alu perforerat endosfolieblister.

Kartonger innehållande 14 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Alu folieblister.

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Krossning av tabletter

Xarelto-tabletter kan krossas och suspenderas i 50 ml vatten och administreras via en nasogastrisk sond eller en näringssond efter att sondens placering i magsäcken bekräftats. Sonden ska därefter spolas med vatten. Eftersom rivaroxabanabsorption beror på den aktiva substansens frisättningsställe, ska administrering av rivaroxaban distalt om magsäcken undvikas, eftersom detta kan orsaka reducerad absorption och därmed reducerad exponering för den aktiva substansen. Sondmatning är inte nödvändig direkt efter administrering av 2,5 mg-tabletterna.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30 september 2008

Datum för den senaste förnyelsen: 22 maj 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xarelto 10 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg rivaroxaban.

Hjälpämne med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Förebyggande av VTE hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik

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

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

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

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

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

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

Kort behandlingstid (minst 3 månader) ska övervägas hos patienter med DVT eller LE utlöst av större övergående riskfaktorer (dvs. nyligen genomgången större operation eller trauma). Längre behandlingstid

ska övervägas hos patienter med DVT eller LE utlöst av andra faktorer än större övergående riskfaktorer, DVT eller LE utan utlösande faktorer eller återkommande DVT eller LE.

När förlängd profylax av återkommande DVT och LE är indicerat (efter att minst 6 månaders behandling av DVT eller LE har avslutats) är rekommenderad dos 10 mg en gång dagligen. Hos patienter som anses ha hög risk för DVT eller LE, såsom de med komplicerade komorbiditeter, eller som har utvecklat återkommande DVT eller LE på förlängd profylax med Xarelto 10 mg en gång dagligen, ska Xarelto 20 mg en gång dagligen övervägas.

Behandlingslängden och dosvalet ska anpassas individuellt efter noggrann bedömning av nyttan av behandling jämfört med risken för blödning (se avsnitt 4.4).

	Tidsperiod	Doseringsschema	Total dygnsdos
Behandling och förebyggande av återkommande DVT och LE	Dag 1-21	15 mg två gånger dagligen	30 mg
	Dag 22 och framåt	20 mg en gång dagligen	20 mg
Förebyggande av återkommande DVT och LE	Efter att minst 6 månaders behandling av DVT eller LE har avslutats	10 mg en gång dagligen eller 20 mg en gång dagligen	10 mg eller 20 mg

För att underlätta doseringsbytet för behandling av DVT/LE från 15 mg till 20 mg efter dag 21 finns för de fyra första veckorna en upptrappningsförpackning av Xarelto tillgänglig.

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

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

Byte från vitamin K-antagonister (VKA) till Xarelto

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

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

Byte från Xarelto till vitamin K-antagonister (VKA)

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

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

Byte från parenterala antikoagulantia till Xarelto

För patienter som står på parenterala antikoagulantia, upphör med parenterala antikoagulantia och börja med Xarelto 0-2 timmar före nästa planerade dos av det parenterala läkemedlet (t.ex. lågmolekylärt heparin), eller

samtidigt som en kontinuerlig administrering av parenteralt läkemedel sätts ut (t.ex. intravenöst ofraktionerat heparin).

Byte från Xarelto till parenterala antikoagulantia

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

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

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

- För förebyggande av VTE hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik behövs ingen dosjustering hos patienter med lätt (kreatininclearance 50 - 80 ml/min) eller måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30 - 49 ml/min) (se avsnitt 5.2).
- Vid behandling av DVT, behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE behövs ingen justering av den rekommenderade dosen hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min) (se avsnitt 5.2).
För patienter med måttligt (kreatininclearance 30 - 49 ml/min) eller svårt (kreatininclearance 15 - 29 ml/min) nedsatt njurfunktion: patienterna ska behandlas med 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna. Därefter, när den rekommenderade dosen är 20 mg en gång dagligen, bör en sänkning av dosen från 20 mg en gång dagligen till 15 mg en gång dagligen övervägas om patientens risk för blödning bedöms överstiga risken för återkommande DVT och LE. Rekommendationen att använda 15 mg är baserad på farmakokinetisk modellering och har inte studerats kliniskt (se avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2).
När den rekommenderade dosen är 10 mg en gång dagligen behövs ingen justering av rekommenderad dos.

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2)

Kroppsvikt

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2)

Kön

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2)

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Xarelto 10 mg tabletter för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga. Xarelto 10 mg tabletter rekommenderas därför inte till barn under 18 års ålder.

Administreringssätt

Xarelto används för oralt bruk.

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

Krossning av tabletter

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

Den krossade tabletten kan också ges via magsond (se avsnitt 5.2 och 6.6).

4.3 Kontraindikationer

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

Aktiv, kliniskt signifikant blödning.

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

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

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

Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Blödningsrisk

Liksom för andra antikoagulantia bör patienter som tar Xarelto observeras noggrant med avseende på tecken på blödning. Vid tillstånd med ökad blödningsrisk bör Xarelto användas med försiktighet. Administrering av Xarelto bör avbrytas om svår blödning uppstår (se avsnitt 4.9).

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

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

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

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

Nedsatt njurfunktion

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

patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte (se avsnitt 4.2 och 5.2). För patienter med måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30 - 49 ml/min) som samtidigt behandlas med andra läkemedel som ökar plasmakoncentrationen av rivaroxaban ska Xarelto användas med försiktighet (se avsnitt 4.5).

Interaktion med andra läkemedel

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

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

Andra riskfaktorer för blödning

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

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

Patienter med cancer

Patienter med malign sjukdom kan samtidigt löpa högre risk för blödning och trombos. Den individuella fördelen med antitrombotisk behandling ska vägas mot risken för blödning hos patienter med aktiv cancer beroende på tumörlokalisering, antineoplastisk behandling och sjukdomsstadium. Tumörer lokaliserade i magtarmkanalen eller urogenitalområdet har associerats med en ökad risk för blödning under behandling med rivaroxaban.

Användning av rivaroxaban är kontraindicerad hos patienter med maligna tumörer med hög blödningsrisk (se avsnitt 4.3).

Patienter med hjärklaffsprotes

Rivaroxaban bör inte användas för att förebygga tromboemboliska händelser hos patienter som nyligen genomgått kateterburen aortaklaffimplantation (TAVI). Säkerhet och effekt hos Xarelto har inte studerats hos patienter med hjärklaffsprotes. Det finns därför inga data som stöder att Xarelto ger tillräcklig antikoagulation hos denna patientgrupp. Användning av Xarelto rekommenderas inte hos dessa patienter.

Patienter med antifosfolipidsyndrom

Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK) inräknat rivaroxaban rekommenderas inte till patienter med befintlig eller tidigare trombos som har fått diagnosen antifosfolipidsyndrom. Särskilt hos patienter som är trippelpositiva (för lupus antikoagulans, antikardiolipin-antikroppar och anti-beta 2-glykoprotein I-

antikroppar) kan behandling med DOAK vara förknippad med ökad förekomst av nya trombotiska händelser jämfört med behandling med vitamin K-antagonister.

Höftfrakturkirurgi

Effekt och säkerhet har inte studerats hos rivaroxaban i kliniska interventionsstudier på patienter som genomgått höftfrakturkirurgi.

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

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

Spinal/epiduralanestesi eller punktion

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

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

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

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

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

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

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

Äldre

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

Hudreaktioner

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

Information om hjälpämnen

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

CYP3A4 och P-gp-hämmare

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

Aktiva substanser som kraftigt hämmar endast en av elimineringsvägarna för rivaroxaban, antingen CYP3A4 eller P-gp, förväntas kunna öka plasmakoncentrationen av rivaroxaban i mindre utsträckning. Exempelvis gav klaritromycin (500 mg två gånger dagligen), ansedd som en kraftig hämmare av CYP3A4 och måttlig hämmare av P-gp, en 1,5-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,4-faldig ökning av C_{max} . Interaktionen med klaritromycin är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

Erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen), som måttligt hämmar CYP3A4 och P-gp, ledde till en 1,3-faldig ökning av genomsnittligt AUC och C_{max} för rivaroxaban. Interaktionen med erytromycin är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant. Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen) till en 1,8-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6-faldig ökning av C_{max} jämfört med patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin till en 2,0-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6-faldig ökning av C_{max} jämfört med patienter med normal njurfunktion. Effekten av erytromycin är additiv till nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Flukonazol (400 mg en gång dagligen), som anses vara en måttlig hämmare av CYP3A4, gav en 1,4-faldig ökning av genomsnittligt AUC och en 1,3-faldig ökning av C_{max} för rivaroxaban. Interaktionen med flukonazol är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

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

Antikoagulantia

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

NSAID/trombocytaggregationshämmare

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

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

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

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

SSRI/SNRI

Liksom med andra antikoagulantia kan en ökad blödningsrisk föreligga vid samtidig användning av SSRI och SNRI på grund av deras rapporterade effekt på trombocyter. Vid samtidig användning i det kliniska programmet för rivaroxaban observerades numeriskt högre incidenser av större allvarlig samt icke-allvarlig kliniskt relevant blödning i alla behandlingsgrupper.

Warfarin

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

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

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

Ingen farmakokinetisk interaktion mellan warfarin och rivaroxaban har observerats.

CYP3A4-inducerare

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

Andra samtidigt pågående behandlingar

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

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

Laboratorieparametrar

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för rivaroxaban har utvärderats i tretton pivotala fas III-studier (se tabell 1).

Totalt 69 608 vuxna patienter i nitton fas III-studier och 488 pediatrika patienter i två fas II-studier och två fas III-studier exponerades för rivaroxaban.

Tabell 1: Antal patienter, total dygnsdos och maximal behandlingstid i vuxna och pediatrika fas III-studier

Indikation	Antal patienter*	Total dygnsdos	Maximal behandlingstid
Förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6 097	10 mg	39 dagar
Förebyggande av (VTE) hos medicinskt sjuka patienter	3 997	10 mg	39 dagar
Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser	6 790	Dag 1 - 21: 30 mg Dag 22 och framåt: 20 mg Efter minst 6 månader: 10 mg eller 20 mg	21 månader
Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda och barn under 18 år efter initiering av standard-antikoagulationsbehandling	329	Kroppsviktsjusterad dos för att uppnå en exponering likartad den som observeras hos vuxna behandlade för DVT med 20 mg rivaroxaban en gång dagligen	12 månader
Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer	7 750	20 mg	41 månader
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter efter akut koronarsyndrom (AKS)	10 225	5 mg respektive 10 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller acetylsalicylsyra och klopido­grel eller tiklopidin	31 månader
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter med kranskärslsjukdom/perifer kärlsjukdom	18 244	5 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller enbart 10 mg	47 månader

Indikation	Antal patienter*	Total dygnsdos	Maximal behandlingstid
	3 256**	5 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra	42 månader

* Patienter som fått minst en dos rivaroxaban

** Från VOYAGER PAD-studien

De vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter som fick rivaroxaban var blödning (tabell 2) (se också avsnitt 4.4 och "Beskrivning av utvalda biverkningar" nedan). De vanligast rapporterade blödningarna var näsblödning (4,5 %) och blödning i mag-tarmkanalen (3,8 %).

Tabell 2: Blödning* och anemi hos patienter exponerade för rivaroxaban i de avslutade vuxna och pediatrika fas III-studierna

Indikation	Blödning av alla slag	Anemi
Förebyggande av VTE hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6,8 % av patienter	5,9 % av patienter
Förebyggande av VTE hos medicinskt sjuka patienter	12,6 % av patienter	2,1 % av patienter
Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser	23 % av patienter	1,6 % av patienter
Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda och barn under 18 år efter initiering av standard-antikoagulationsbehandling	39,5 % av patienter	4,6 % av patienter
Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer	28 per 100 patientår	2,5 per 100 patientår
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter efter AKS	22 per 100 patientår	1,4 per 100 patientår
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter med kranskärlssjukdom /perifer kärlsjukdom	6,7 per 100 patientår	0,15 per 100 patientår **
	8,38 per 100 patientår [#]	0,74 per 100 patientår*** [#]

* Alla blödningshändelser samlas in, rapporteras och bedöms i alla rivaroxabanstudier.

** I COMPASS-studien är anemiincidensen låg på grund av att en selektiv metod att samla in biverkningar användes

*** En selektiv metod att samla in biverkningar användes

Från VOYAGER PAD-studien

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Frekvenserna av biverkningar rapporterade med Xarelto hos vuxna och pediatrika patienter sammanfattas i Tabell 3 nedan enligt klassificering av organsystem (i MedDRA) och frekvens.

Frekvenser definieras som:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 3: Alla biverkningar som rapporterats hos vuxna i samband med behandling i fas III-studier eller efter godkännandet för försäljning* samt hos barn i två fas II-studier och två fas III-studier

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				
Anemi (inkl. respektive laboratorieparameter)	Trombocytos (inkl. förhöjt trombocytvärde) ^A , trombocytopeni			
Immunsystemsjukdomar				
	Allergisk reaktion, allergisk dermatit, angioödem och allergiskt ödem		Anafylaktiska reaktioner inkl. anafylaktisk chock	
Centrala och perifera nervsystemet				
Yrsel, huvudvärk	Cerebral och intrakraniell blödning, synkope			
Ögon				
Blödning från ögat (inkl. konjunktival-blödning)				
Hjärtsjukdomar				
	Takykardi			
Vaskulära sjukdomar				
Hypotoni, hematom				
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar				
Epistaxis, hemoptys			Eosinofil pneumoni	
Magtarmkanalen				
Gingivalblödning, blödning i magtarmkanalen (inkl. rektalblödning), gastrointestinal- och buksmärtor, dyspepsi, illamående, konstipation ^A , diarré, kräkning ^A	Muntorrhet			
Lever och gallvägar				
Förhöjning av transaminaser	Nedsatt leverfunktion, förhöjt bilirubin, förhöjt alkaliskt fosfat i blod ^A , förhöjt GGT ^A	Gulsot, förhöjning av konjugerat bilirubin (med eller utan samtidig ALAT-förhöjning), gallstas, hepatit (inkl. hepatocellulär skada)		

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad				
Klåda (inkl. sällsynta fall av generaliserad klåda), hudutslag, ekkymos, kutan och subkutan blödning	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, DRESS-syndrom	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				
Smärta i extremitet ^A	Hemartros	Muskelblödning		Kompartmentsyndrom sekundärt till blödning
Njur- och urinvägssjukdomar				
Urogenitala blödningar (inkl. hematuri och menorragi ^B), försämrad njurfunktion (inkl. förhöjning av blodkreatinin, förhöjning av blodurea)				Njursvikt/akut njursvikt sekundärt till blödning tillräcklig för att orsaka hypoperfusion, antikoagulantiar elaterad nefropati
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe				
Feber ^A , perifert ödem, minskad allmän kraft och energi (inkl. trötthet, asteni)	Sjukdomskänsla (inkl. malaise)	Lokalt ödem ^A		
Utredningar				
	Förhöjt LDH ^A , förhöjt lipas ^A , förhöjt amylas ^A			
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer				
Blödning efter ingrepp (inkl. postoperativ anemi och sårblödning), kontusion, sårsekret ^A		Vaskulärt pseudoaneurysm ^C		

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

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

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

* En i förväg specificerad selektiv metod att samla in biverkningar användes i valda fas III-studier. Incidensen av biverkningar ökade inte och inga nya biverkningar identifierades vid analys av dessa studier.

Beskrivning av utvalda biverkningar

På grund av den farmakologiska verkningsmekanismen kan användningen av Xarelto medföra en ökad risk för ockult eller overt blödning från vilken vävnad eller vilket organ som helst, vilket kan resultera i posthemorragisk anemi. Tecken, symtom och svårighetsgrad (inkluderande dödlig utgång) varierar beroende på både lokalisering och graden eller omfattningen av blödningen och/eller anemin (se avsnitt 4.9 "Åtgärder vid blödning"). I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (d.v.s. epistaxis, gingival-, gastrointestinal- och urogenitalblödningar, inklusive onormal vaginal blödning eller kraftigare menstruationsblödning) och

anemi mer frekvent under långtidsbehandling med rivaroxaban jämfört med VKA-behandling. I tillägg till adekvat klinisk uppföljning kan sålunda laboratorietestning av hemoglobin/hematokrit vara av värde för att upptäcka ockult blödning och kvantifiera den kliniska relevansen av overt blödning, om detta bedöms vara lämpligt. Risken för blödningar kan vara förhöjd hos vissa patientgrupper, t.ex. patienter med okontrollerad, allvarlig arteriell hypertoni och/eller med samtidig behandling som påverkar hemostasen (se avsnitt 4.4 ”Blödningsrisk”). Menstruationsblödningar kan intensifieras och/eller förlängas. Hemorragiska komplikationer kan yttra sig som svaghet, blekhet, yrsel, huvudvärk eller oförklarlig svullnad, dyspné och oförklarlig chock. I vissa fall, som konsekvens av anemi, har symtom på kardiell ischemi som bröstsmärta eller angina pectoris förekommit. Kända sekundärkomplikationer till svår blödning, som kompartmentsyndrom och njursvikt på grund av hypoperfusion, eller antikoagulantirelaterad nefropati har rapporterats för Xarelto. Risken för en blödning ska därför övervägas vid utvärdering av tillståndet för alla antikoagulerade patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Sällsynta fall av överdosering upp till 1 960 mg har rapporterats. Vid överdosering ska patienten observeras noggrant med avseende på blödningskomplikationer eller andra biverkningar (se avsnittet ”Åtgärder vid blödning”). På grund av begränsad absorption förväntas en maximal effekt utan ytterligare ökning av den genomsnittliga exponeringen i plasma uppnås vid supratherapeutiska doser om 50 mg rivaroxaban eller mer. Ett specifikt medel för reversering (andexanet alfa) som reverserar den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban finns tillgängligt (se produktresumén för andexanet alfa).

Administrering av aktivt kol för att minska absorption kan övervägas vid fall av överdosering av rivaroxaban.

Åtgärder vid blödning

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia, direkta faktor Xa-hämmare, ATC-kod: B01AF01

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamiska effekter

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

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

Förebyggande av VTE hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik

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

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

I alla tre fas III-studierna (se tabell 4) minskade rivaroxaban signifikant frekvensen för total VTE (alla venografiskt detekterbara eller symtomatiska DVT, icke-fatal PE och dödsfall) och större VTE (proximal DVT, icke-fatal PE och VTE-relaterat dödsfall), som var de i förväg specificerade primära och viktigaste sekundära endpoints för effekt. Vidare var i samtliga tre studier frekvensen av symtomatiska VTE (symtomatisk DVT, icke-fatal PE, VTE-relaterat dödsfall) lägre hos rivaroxabanbehandlade patienter i jämförelse med patienter som behandlades med enoxaparin.

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

Tabell 4: Effekt- och säkerhetsresultat från kliniska fas III-studier

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

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

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

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

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

Över 12 800 patienter studerades i fyra randomiserade kontrollerade fas III-studier (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension och Einstein Choice). Dessutom gjordes en på förhand specificerad poolad analys av Einstein DVT- och Einstein PE-studierna. Den sammanlagda kombinerade behandlingstiden i alla studierna var upp till 21 månader.

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

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

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

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

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

I Einstein Extension studerades 1 197 patienter med DVT eller LE för förebyggande av återkommande DVT och LE. Behandlingstidens längd var ytterligare 6 eller 12 månader hos patienter som hade genomgått 6 till 12 månaders behandling för venös tromboembolism och avgjordes av prövaren. Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfördes med placebo.

Einstein DVT, PE och Extension använde sig av samma på förhand definierade primära och sekundära effektmått. Det primära effektmåttet var symtomatisk återkommande VTE, vilket definierades som kombinationen av återkommande DVT, dödlig eller icke-dödlig LE. Det sekundära effektmåttet definierades som kombinationen av återkommande DVT, icke-dödlig DVT och död av alla orsaker.

I Einstein Choice studerades 3 396 patienter med bekräftad symtomatisk DVT och/eller LE som avslutat 6-12 månaders antikoagulationsbehandling för förebyggande av dödlig LE eller icke-dödlig symtomatisk återkommande DVT eller LE. Patienter med en indikation för fortsatt antikoagulationsbehandling i terapeutisk dos uteslöts ur studien. Behandlingstiden var upp till 12 månader beroende på det individuella randomiseringsdatumet (median: 351 dagar). Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen och rivaroxaban 10 mg en gång dagligen jämfördes med 100 mg acetylsalicylsyra en gång dagligen.

Det primära effektmåttet var symtomatisk återkommande VTE, vilket definierades som kombinationen av återkommande DVT, dödlig eller icke-dödlig LE.

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

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

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

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

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

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

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

Einstein PE-studien (se tabell 6) visade att rivaroxaban var likvärdig (non-inferior) med enoxaparin/VKA avseende det primära effektmåttet ($p=0,0026$ (test för non-inferiority); riskkvot: 1,123 (0,749-1,684)). Den på förhand specificerade sammantagna kliniska nyttan (primärt effektmått plus större blödning) rapporterades med en riskkvot på 0,849 (95 % konfidensintervall: 0,633-1,139), nominellt p-värde $p=0,275$). INR-värdena var inom terapeutiskt intervall i genomsnitt 63 % av tiden för studiens genomsnittliga behandlingstid på 215 dagar, och 57 %, 62 % och 65 % av tiden i grupperna med en planerad behandlingstid på 3, 6 respektive 12 månader. I gruppen som fick enoxaparin/VKA sågs inget tydligt samband mellan genomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid inom terapeutiskt intervall på 2,0-3,0) på centernivå i jämnstora tertiler och incidensen av återkommande VTE (p -värde =0,082 för interaktion). I den högsta tertilen baserat på center var riskkvoten för rivaroxaban jämfört med warfarin 0,642 (95 % konfidensintervall: 0,277-1,484).

Incidensen för det primära säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) var något lägre i rivaroxabangruppen (10,3 % (249/2412)) än i enoxaparin/VKA-gruppen (11,4 % (274/2405)). Incidensen av det sekundära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) var lägre i rivaroxabangruppen (1,1 % (26/2412)) än i enoxaparin/VKA-gruppen (2,2 % (52/2405)) med en riskkvot på 0,493 (95 % konfidensintervall: 0,308-0,789).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

a) Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen

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

I Einstein Choice-studien (se tabell 9) var både rivaroxaban 20 mg och 10 mg överlägsna 100 mg acetylsalicylsyra avseende det primära effektmåttet. Det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) var likartad för patienter behandlade med rivaroxaban 20 mg och 10 mg en gång dagligen jämfört med 100 mg acetylsalicylsyra.

Tabell 9: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein Choice

Studiepopulation	3 396 patienter fortsatt förebyggande av återkommande venös tromboembolism		
Behandlingsdos	Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen N=1 107	Rivaroxaban 10 mg en gång dagligen N=1 127	Acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=1 131
Behandlingstid, median [interkvartilintervall]	349 [189-362] dagar	353 [190-362] dagar	350 [186-362] dagar
Symtomatisk återkommande VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symtomatisk återkommande LE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symtomatisk återkommande DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Dödlig LE/död där LE inte kan uteslutas	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symtomatisk återkommande VTE, hjärtinfarkt, stroke eller icke-CNS systemisk embolism	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Allvarlig blödning	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Kliniskt relevant icke-allvarlig blödning	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symtomatisk återkommande VTE eller allvarlig blödning (slutlig kliniskt nytta)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* p<0,001(superiority) rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,34 (0,20-0,59)

** p<0,001 (superiority) rivaroxaban 10 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,26 (0,14-0,47)

⁺ Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominellt)

⁺⁺ Rivaroxaban 10 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominellt)

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

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

I en icke-interventionell studie, som efter godkännandet för försäljning utfördes på över 40 000 patienter utan cancer i anamnesen från fyra länder, ordinerades rivaroxaban för behandling eller förebyggande av DVT och LE. Händelsefrekvenserna per 100 patientår för symtomatiska/kliniskt synbara VTE-händelser/tromboemboliska händelser som ledde till sjukhusinläggning varierade mellan 0,64 (95 % KI 0,40-0,97) i Storbritannien och 2,30 (95 % KI 2,11-2,51) i Tyskland. Blödning som ledde till sjukhusinläggning uppkom med händelsefrekvenser per 100 patientår på 0,31 (95 % KI 0,23-0,42) för intrakraniell blödning, 0,89 (95 % KI 0,67-1,17) för gastrointestinal blödning, 0,44 (95 % KI 0,26-0,74) för urogenital blödning och 0,41 (95 % KI 0,31-0,54) för andra blödningar.

Patienter med trippelpositivt antifosfolipidsyndrom av högrisktyp

I en randomiserad, av prövaren sponsrad, öppen multicenterstudie med blindad bedömning av effektmått jämfördes rivaroxaban med warfarin hos patienter med befintlig eller tidigare trombos, som har fått diagnosen antifosfolipidsyndrom och löper hög risk för tromboemboliska händelser (positiva för alla tre antifosfolipidtester: lupus antikoagulans, antikardiolipin-antikroppar och anti-beta 2-glykoprotein I-antikroppar). Studien avbröts i förtid efter registrering av 120 patienter, till följd av ett överskott av händelser bland patienterna i rivaroxaban-armen. Genomsnittlig uppföljning var 569 dagar. 59 patienter randomiserades till rivaroxaban 20 mg (15 mg för patienter med kreatininclearance (CrCl) < 50 ml/min) och 61 till warfarin (INR 2,0–3,0). Tromboemboliska händelser uppträdde hos 12 % av patienterna som randomiserades till rivaroxaban (4 ischemiska stroke och 3 hjärtinfarkter). Inga händelser rapporterades hos patienterna som randomiserades till warfarin. Större blödningar uppträdde hos 4 patienter (7 %) i rivaroxaban-gruppen och 2 patienter (3 %) i warfarin-gruppen.

Pediatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Den orala absorptionen av rivaroxaban är nästan fullständig och den orala biotillgängligheten är hög (80 – 100%) för en dos på en tablett á 2,5 mg och 10 mg, oavsett om dosen intas på fastande mage eller i samband med föda. Intag tillsammans med föda påverkar inte AUC eller $C_{\max}$ för rivaroxaban vid dosen 2,5 mg och 10 mg. Rivaroxaban 2,5 mg och 10 mg tabletter kan tas med eller utan föda. Rivaroxabans farmakokinetik är i det närmaste linjär upp till 15 mg en gång dagligen. Vid högre doser av rivaroxaban ses en upplösningsbegränsad absorption med minskad biotillgänglighet och minskad absorptionshastighet vid ökad dos. Detta är mer tydligt vid fastande tillstånd än tillståndet efter föda. Variabiliteten i farmakokinetiken för rivaroxaban är måttlig med en interindividuell variabilitet (CV%) som sträcker sig från 30% till 40%, med undantag för dagen då ingreppet görs och påföljande dag, då variabiliteten i exponering är hög (70%).

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

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

Distribution

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

Metabolism och eliminering

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

Rivaroxaban metaboliseras via CYP3A4, CYP2J2 och CYP-oberoende mekanismer. Oxidativ nedbrytning av morfolinondelen och hydrolys av amidbindningarna är de huvudsakliga ställena för biotransformation.

Baserat på *in vitro*-undersökningar är rivaroxaban ett substrat för transportproteinerna P-gp (P-glycoprotein) och Bcrp (breast cancer resistance protein).

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

Särskilda populationer

Kön

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

Äldre

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

Olika viktkategorier

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

Interetniska skillnader

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

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

Nedsatt njurfunktion

Det fanns en ökning av rivaroxabanexponeringen som motsvaras av minskningen i njurfunktion vid bedömning genom mätningar av kreatininclearance. Hos personer med lätt (kreatininclearance 50–80 ml/min), måttligt (kreatininclearance 30–49 ml/min) och svårt (kreatininclearance 15–29 ml/min) nedsatt njurfunktion var plasmakoncentrationerna för rivaroxaban (AUC) 1,4-, 1,5- respektive 1,6-faldigt förhöjda. Motsvarande ökningsgrad av de farmakodynamiska effekterna var mera uttalade. Hos personer med lätt, måttligt och svårt nedsatt njurfunktion var den totala inhibitionen av faktor Xa-aktiviteten förhöjd med en faktor 1,5,

1,9 respektive 2,0 jämfört med friska frivilliga. Förlängningen av PT ökade på liknande sätt med en faktor 1,3, 2,2 respektive 2,4. Det finns inga tillgängliga data från patienter med kreatininclearance <15 ml/min. På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas rivaroxaban inte vara dialyserbart. Användning hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte. Rivaroxaban bör användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15–29 ml/min (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska data hos patienter

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

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

Pediatriisk population

Säkerhet och effekt har inte fastställts för indikationen primärt förebyggande av VTE för barn och ungdomar upp till 18 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Laktosmonohydrat
Hypromellos (2910)
Natriumlaurilsulfat
Magnesiumstearat

Filmdragering

Makrogol (3350)

Hypromellos (2910)
Titandioxid (E 171)
Röd järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Krossade tabletter

Krossade Xarelto-tabletter är stabila i vatten och i äppelmos i upp till 4 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartonger innehållande 5, 10, 14, 28, 30 eller 98 filmdragerade tabletter i PP/Alu folieblister.
Kartonger innehållande 10 x 1 eller 100 x 1 filmdragerade tabletter i PP/Alu perforerat endosfolieblister.
Multipelförpackningar innehållande 10 förpackningar om 10 x 1 (100 filmdragerade tabletter) i PP/Alu perforerat endosfolieblister.
Kartonger innehållande 5, 10 eller 30 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Alu folieblister.
HDPE-burkar med PP-skruvlock innehållande 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Krossning av tabletter

Xarelto-tabletter kan krossas och suspenderas i 50 ml vatten och administreras via en nasogastrisk sond eller en näringssond efter att sondens placering i magsäcken bekräftats. Sonden ska därefter spolas med vatten. Eftersom rivaroxabanabsorption beror på den aktiva substansens frisättningsställe, ska administrering av rivaroxaban distalt om magsäcken undvikas, eftersom detta kan orsaka reducerad absorption och därmed reducerad exponering för den aktiva substansen. Sondmatning är inte nödvändig direkt efter administrering av 10 mg-tabletterna.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30 september 2008

Datum för den senaste förnyelsen: 22 maj 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xarelto 15 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 15 mg rivaroxaban.

Hjälpämne med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

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

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

Pediatrik population

Behandling av venös tromboembolism (VTE) och förebyggande av återkommande VTE hos barn och ungdomar under 18 år som väger från 30 kg till 50 kg efter minst 5 dagars initial parenteral antikoagulationsbehandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna

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

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

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

Behandling av DVT, behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna

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

Kort behandlingstid (minst 3 månader) ska övervägas hos patienter med DVT eller LE utlöst av större övergående riskfaktorer (dvs. nyligen genomgången större operation eller trauma). Längre behandlingstid ska övervägas hos patienter med DVT eller LE utlöst av andra faktorer än större övergående riskfaktorer, DVT eller LE utan utlösande faktorer eller återkommande DVT eller LE.

När förlängd profylax av återkommande DVT och LE är indicerat (efter att minst 6 månaders behandling av DVT eller LE har avslutats) är rekommenderad dos 10 mg en gång dagligen. Hos patienter som anses ha hög risk för DVT eller LE, såsom de med komplicerade komorbiditeter, eller som har utvecklat återkommande DVT eller LE på förlängd profylax med Xarelto 10 mg en gång dagligen, ska Xarelto 20 mg en gång dagligen övervägas.

Behandlingslängden och dosvalet ska anpassas individuellt efter noggrann bedömning av nyttan av behandling jämfört med risken för blödning (se avsnitt 4.4).

	Tidsperiod	Doseringsschema	Total dygnsdos
Behandling och förebyggande av återkommande DVT och LE	Dag 1-21	15 mg två gånger dagligen	30 mg
	Dag 22 och framåt	20 mg en gång dagligen	20 mg
Förebyggande av återkommande DVT och LE	Efter att minst 6 månaders behandling av DVT eller LE har avslutats	10 mg en gång dagligen eller 20 mg en gång dagligen	10 mg eller 20 mg

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

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

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

Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos barn och ungdomar

Behandling med Xarelto hos barn och ungdomar under 18 år ska påbörjas efter minst 5 dagars initial parenteral antikoagulationsbehandling (se avsnitt 5.1).

Dosen för barn och ungdomar beräknas utifrån kroppsvikt.

- Kroppsvikt från 30 kg till 50 kg:
en dos på 15 mg rivaroxaban en gång dagligen rekommenderas. Detta är den maximala dygnsdosen.
- Kroppsvikt 50 kg eller mer:
en dos på 20 mg rivaroxaban en gång dagligen rekommenderas. Detta är den maximala dygnsdosen.
- För patienter med en kroppsvikt under 30 kg, läs produktresumén till Xarelto granulat till oral suspension.

Ett barns vikt ska övervakas och dosen ses över regelbundet. Detta för att säkerställa att en terapeutisk dos bibehålls. Dosjusteringar ska endast utföras om kroppsvikten ändras.

Behandlingen ska fortsätta i minst 3 månader hos barn och ungdomar. Behandling kan förlängas upp till 12 månader om kliniskt behov föreligger. Det finns inga data tillgängliga från barn som stödjer en dosminskning efter 6 månaders behandling. Nyttariskförhållandet för fortsatt behandling efter 3 månader ska utvärderas på individuell basis där risken för återkommande trombos vägs mot den potentiella blödningsrisken.

Om en dos glöms ska den glömda dosen tas så snart som möjligt efter att man blivit varse om detta, men endast samma dag. Om detta inte är möjligt ska patienten hoppa över dosen och fortsätta med nästa ordinerade dos. Patienten ska inte ta två doser för att kompensera för en glömd dos.

Byte från vitamin K-antagonister (VKA) till Xarelto

- Förebyggande av stroke och systemisk embolism:
VKA-behandling ska avslutas och behandling med Xarelto påbörjas när internationellt normaliserat ratio (INR) är $\leq 3,0$.
- Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser hos vuxna samt behandling av VTE och förebyggande av återkommande händelser hos pediatrika patienter:
VKA-behandling ska avslutas och behandling med Xarelto påbörjas när INR är $\leq 2,5$.

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

Byte från Xarelto till vitamin K-antagonister (VKA)

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

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

Pediatrika patienter:

Barn som byter från Xarelto till VKA ska fortsätta med Xarelto i 48 timmar efter den första dosen VKA. Efter 2 dagars samtidig administrering ska ett INR-värde kontrolleras före nästa planerade dos Xarelto. Det rekommenderas att fortsätta med samtidig administrering av Xarelto och VKA tills INR är $\geq 2,0$. När behandling med Xarelto har avslutats kan INR bestämmas med tillförlitlighet minst 24 timmar efter den sista dosen (se ovan och avsnitt 4.5).

Byte från parenterala antikoagulantia till Xarelto

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

Byte från Xarelto till parenterala antikoagulantia

Avbryt behandling med Xarelto och ge den första dosen av parenteralt antikoagulantium vid den tidpunkt då nästa dos Xarelto skulle ha tagits.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Vuxna:

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

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

- Vid förebyggande av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer är den rekommenderade dosen 15 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2).
- Vid behandling av DVT, behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE: patienterna ska behandlas med 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna. Därefter, när den rekommenderade dosen är 20 mg en gång dagligen, bör en sänkning av dosen från 20 mg en gång dagligen till 15 mg en gång dagligen övervägas om patientens risk för blödning bedöms överstiga risken för återkommande DVT och LE. Rekommendationen att använda 15 mg är baserad på farmakokinetisk modellering och har inte studerats kliniskt (se avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2). När den rekommenderade dosen är 10 mg en gång dagligen behövs ingen justering av rekommenderad dos.

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

Pediatrisk population:

- Barn och ungdomar med lätt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet 50 - 80 ml/min/1,73 m²): ingen dosjustering är nödvändig baserat på data från vuxna och begränsade data från pediatrika patienter (se avsnitt 5.2).
- Barn och ungdomar med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet < 50 ml/min/1,73 m²): Xarelto rekommenderas inte eftersom inga kliniska data finns tillgängliga (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

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

Inga kliniska data finns tillgängliga från barn med nedsatt leverfunktion.

Äldre

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2)

Kroppsvikt

Ingen dosjustering för vuxna (se avsnitt 5.2)

För pediatrika patienter fastställs dosen baserat på kroppsvikt.

Kön

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2)

Patienter som genomgår konvertering

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

Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI (perkutan koronarintervention) med stentläggning

Det finns begränsad erfarenhet av användning av reducerad dos, 15 mg Xarelto en gång dagligen (eller 10 mg Xarelto en gång dagligen för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion [kreatininclearance 30 - 49 ml/min]), med tillägg av P2Y₁₂-hämmare i högst 12 månader till patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som behandlas med oral antikoagulation och som genomgår PCI med stentläggning (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Xarelto för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts för indikationen förebyggande av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer. Inga data finns tillgängliga. Användning rekommenderas därför inte till barn under 18 år vid indikationer andra än behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE.

Administreringssätt

Vuxna

Xarelto används för oralt bruk.

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

Krossning av tabletter

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

Den krossade tabletten kan också ges via magsond (se avsnitt 5.2 och 6.6).

Barn och ungdomar som väger 30 kg till 50 kg

Xarelto används för oralt bruk.

Patienten ska instrueras att svälja ner tabletten med vätska. Den ska också tas tillsammans med mat (se avsnitt 5.2). Tabletter ska tas med cirka 24 timmars mellanrum.

Om patienten omedelbart spottar ut dosen eller kräks inom 30 minuter efter att ha fått dosen ska en ny dos ges. Om patienten kräks mer än 30 minuter efter dosen ska dock dosen inte administreras på nytt och nästa dos tas vid den vanliga tidpunkten.

Tabletten får inte delas i ett försök att dela upp tablett dosen i mindre delar.

Krossning av tabletter

För patienter som inte kan svälja hela tabletter ska Xarelto granulat till oral suspension användas. Om den orala suspensionen inte är tillgänglig vid ordination av doser på 15 eller 20 mg rivaroxaban kan dessa erhållas genom att 15 mg- eller 20 mg-tabletten krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis före användning och administreras oralt.

Den krossade tabletten kan ges via en magsond (se avsnitt 5.2 och 6.6).

4.3 Kontraindikationer

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

Aktiv, kliniskt signifikant blödning.

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

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

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

Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Blödningsrisk

Liksom för andra antikoagulantia bör patienter som tar Xarelto observeras noggrant med avseende på tecken på blödning. Vid tillstånd med ökad blödningsrisk bör Xarelto användas med försiktighet. Administrering av Xarelto bör avbrytas om svår blödning uppstår (se avsnitt 4.9).

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

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

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

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

Pediatrik population

Data på barn med cerebral venös sinustrombos som har en CNS-infektion är begränsade (se avsnitt 5.1). Blödningsrisken bör utvärderas noggrant före och under behandling med rivaroxaban.

Nedsatt njurfunktion

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

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

Xarelto rekommenderas inte till barn och ungdomar med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet < 50 ml/min/1,73 m²), eftersom inga kliniska data finns tillgängliga.

Interaktion med andra läkemedel

Användning av Xarelto hos patienter som erhåller samtidig systemisk behandling med azol-antimykotika (såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol och posakonazol) eller HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir) rekommenderas inte. Dessa aktiva substanser är kraftiga hämmare av såväl CYP3A4 som P-gp, och kan därför öka plasmakoncentrationen av rivaroxaban i kliniskt relevant grad (i genomsnitt 2,6-faldig ökning) vilket kan medföra en ökad risk för blödning. Inga kliniska data finns tillgängliga från barn som fått samtidig systemisk behandling med starka hämmare av såväl CYP 3A4 som P-gp (se avsnitt 4.5).

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

Andra riskfaktorer för blödning

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

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

Patienter med cancer

Patienter med malign sjukdom kan samtidigt löpa högre risk för blödning och trombos. Den individuella fördelen med antitrombotisk behandling ska vägas mot risken för blödning hos patienter med aktiv cancer beroende på tumörlokalisering, antineoplastisk behandling och sjukdomsstadium. Tumörer lokaliserade i magtarmkanalen eller urogenitalområdet har associerats med en ökad risk för blödning under behandling med rivaroxaban.

Användning av rivaroxaban är kontraindicerad hos patienter med maligna tumörer med hög blödningsrisk (se avsnitt 4.3).

Patienter med hjärtklaffsprotos

Rivaroxaban bör inte användas för att förebygga tromboemboliska händelser hos patienter som nyligen genomgått kateterburen aortaklaffimplantation (TAVI). Säkerhet och effekt hos Xarelto har inte studerats hos patienter med hjärtklaffsprotos. Det finns därför inga data som stöder att Xarelto ger tillräcklig antikoagulation hos denna patientgrupp. Användning av Xarelto rekommenderas inte hos dessa patienter.

Patienter med antifosfolipidsyndrom

Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK) inräknat rivaroxaban rekommenderas inte till patienter med befintlig eller tidigare trombos som har fått diagnosen antifosfolipidsyndrom. Särskilt hos patienter som är trippelpositiva (för lupus antikoagulans, antikardiolipin-antikroppar och anti-beta 2-glykoprotein I-antikroppar) kan behandling med DOAK vara förknippad med ökad förekomst av nya trombotiska händelser jämfört med behandling med vitamin K-antagonister.

Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI med stentinläggning

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

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

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

Spinal/epiduralanestesi eller punktion

När neuroaxial anestesi (spinal/epiduralanestesi) eller spinal/epiduralpunktion används löper patienter som behandlas med antikoagulantia för förebyggande av tromboemboliska komplikationer en ökad risk att utveckla ett epidural- eller spinalhematom som kan resultera i långvarig eller permanent förlamning. Risken för dessa händelser kan öka genom postoperativ användning av kvarliggande epiduralkatetrar eller samtidig användning av läkemedel som påverkar hemostasen. Risken kan också öka till följd av traumatisk eller upprepade epidural- eller spinalpunktioner. Patienten bör frekvent kontrolleras avseende tecken och symtom på neurologisk försämring (t.ex. domningar eller svaghet i benen, tarm- eller blåsdysfunktion). Om neurologisk försämring noteras är det nödvändigt med snabb diagnos och behandling. Innan en neuroaxial intervention påbörjas ska läkaren överväga fördelen kontra risken hos de patienter som har en pågående behandling med antikoagulantia liksom hos de patienter som kommer att ges antikoagulantia som trombosprofylax. Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av Xarelto 15 mg i dessa situationer. För att minska potentiella risker för blödning i samband med användning av rivaroxaban under neuroaxial spinal/epiduralanestesi eller punktion, bör den farmakokinetiska profilen för rivaroxaban beaktas. Placering

eller borttagning av en epiduralkateter eller lumbalpunktion lämpar sig bäst när den antikoagulerande effekten av rivaroxaban är beräknad som låg. Den exakta tidpunkten för att nå tillräckligt låg antikoagulerande effekt för enskild patient är inte känd och ska vägas mot behovet av en diagnostisk procedur.

För borttagning av en epiduralkateter ska, baserat på de generella farmakokinetiska egenskaperna, minst 2 halveringstider förlöpa efter den sista administreringen av rivaroxaban d.v.s. minst 18 timmar för yngre vuxna patienter och 26 timmar för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Efter att katetern avlägsnats ska det gå minst 6 timmar innan nästa dos rivaroxaban administreras.

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

Inga data finns tillgängliga avseende inläggning eller avlägsnande av neuraxialkateter hos barn som står på Xarelto. I sådana fall, avbryt behandling med rivaroxaban och överväg kortverkande parenterala antikoagulatia.

Doseringsrekommendationer före och efter invasiva procedurer och kirurgiska ingrepp

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

Äldre

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

Hudreaktioner

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

Information om hjälpämnen

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Omfattningen av interaktioner i den pediatrika populationen är okänd. Nedanstående interaktionsdata erhöles från vuxna och varningarna i avsnitt 4.4 ska tas med i beräkning för den pediatrika populationen.

CYP3A4- och P-gp-hämmare

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

Aktiva substanser som kraftigt hämmar endast en av elimineringsvägarna för rivaroxaban, antingen CYP3A4 eller P-gp, förväntas kunna öka plasmakoncentrationen av rivaroxaban i mindre utsträckning. Exempelvis gav klaritromycin (500 mg två gånger dagligen), ansedd som en kraftig hämmare av CYP3A4 och måttlig hämmare av P-gp, en 1,5-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,4-faldig ökning av C_{max} . Interaktionen med klaritromycin är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

Erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen), som måttligt hämmar CYP3A4 och P-gp, ledde till en 1,3-faldig ökning av genomsnittligt AUC och C_{max} för rivaroxaban. Interaktionen med erytromycin är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant. Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen) till en 1,8-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6-faldig ökning av C_{max} jämfört med patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin till en 2,0-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6-faldig ökning av C_{max} jämfört med patienter med normal njurfunktion. Effekten av erytromycin är additiv till nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Flukonazol (400 mg en gång dagligen), som anses vara en måttlig hämmare av CYP3A4, gav en 1,4-faldig ökning av genomsnittligt AUC och en 1,3-faldig ökning av C_{max} för rivaroxaban. Interaktionen med flukonazol är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

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

Antikoagulantia

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

NSAID/trombocytaggregationshämmare

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

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

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

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

SSRI/SNRI

Liksom med andra antikoagulantia kan en ökad blödningsrisk föreligga vid samtidig användning av SSRI och SNRI på grund av deras rapporterade effekt på trombocyter. Vid samtidig användning i det kliniska programmet för rivaroxaban observerades numeriskt högre incidenser av större allvarlig samt icke-allvarlig kliniskt relevant blödning i alla behandlingsgrupper.

Warfarin

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

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

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

Ingen farmakokinetisk interaktion mellan warfarin och rivaroxaban har observerats.

CYP3A4-inducerare

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

Andra samtidigt pågående behandlingar

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

Laboratorieparametrar

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för rivaroxaban har utvärderats i tretton pivotala fas III-studier (se tabell 1).

Totalt 69 608 vuxna patienter i nitton fas III-studier och 488 pediatrika patienter i två fas II-studier och två fas III-studier exponerades för rivaroxaban.

Tabell 1: Antal patienter, total dygnsdos och maximal behandlingstid i vuxna och pediatrika fas III-studier

Indikation	Antal patienter*	Total dygnsdos	Maximal behandlingstid
Förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6 097	10 mg	39 dagar
Förebyggande av VTE hos medicinskt sjuka patienter	3 997	10 mg	39 dagar
Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser	6 790	Dag 1-21: 30 mg Dag 22 och framåt: 20 mg Efter minst 6 månader: 10 mg eller 20 mg	21 månader
Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda och barn under 18 år efter initiering av standard-antikoagulationsbehandling	329	Kroppsviktsjusterad dos för att uppnå en exponering likartad den som observeras hos vuxna behandlade för DVT med 20 mg rivaroxaban en gång dagligen	12 månader
Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer	7 750	20 mg	41 månader
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter efter akut koronarsyndrom (AKS)	10 225	5 mg respektive 10 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller acetylsalicylsyra och klopido­grel eller tiklopidin	31 månader
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter med kranskär­lssjukdom /perifer kärlsjukdom	18 244	5 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller enbart 10 mg	47 månader
	3 256**	5 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra	42 månader

* Patienter som fått minst en dos rivaroxaban

** Från VOYAGER PAD-studien

De vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter som fick rivaroxaban var blödning (tabell 2) (se också avsnitt 4.4 och ”Beskrivning av utvalda biverkningar” nedan). De vanligast rapporterade blödningarna var näsblödning (4,5 %) och blödning i mag-tarmkanalen (3,8 %).

Tabell 2: Blödning* och anemi hos patienter exponerade för rivaroxaban i de avslutade vuxna och pediatrika fas III-studierna

Indikation	Blödning av alla slag	Anemi
Förebyggande av VTE hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6,8 % av patienter	5,9 % av patienter
Förebyggande av VTE hos medicinskt sjuka patienter	12,6 % av patienter	2,1 % av patienter
Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser	23 % av patienter	1,6 % av patienter
Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda och barn under 18 år efter initiering av standard-antikoagulationsbehandling	39,5 % av patienter	4,6 % av patienter
Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer	28 per 100 patientår	2,5 per 100 patientår
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter efter AKS	22 per 100 patientår	1,4 per 100 patientår
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter med kranskärslsjukdom /perifer kärlsjukdom	6,7 per 100 patientår	0,15 per 100 patientår**
	8,38 per 100 patientår [#]	0,74 per 100 patientår*** [#]

* Alla blödningshändelser samlas in, rapporteras och bedöms i alla rivaroxabanstudier.

** I COMPASS-studien är anemiincidensen låg på grund av att en selektiv metod att samla in biverkningar användes

*** En selektiv metod att samla in biverkningar användes

Från VOYAGER PAD-studien

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Frekvenserna av biverkningar rapporterade med Xarelto hos vuxna och pediatrika patienter sammanfattas i tabell 3 nedan enligt klassificering av organsystem (i MedDRA) och frekvens.

Frekvenser definieras som:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 3: Alla biverkningar som rapporterats hos vuxna i samband med behandling i fas III-studier eller efter godkännandet för försäljning* samt hos barn i två fas II-studier och två fas III-studier

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				
Anemi (inkl. respektive laboratorieparameter)	Trombocytos (inkl. förhöjt trombocytvärde) ^A , trombocytopeni			
Immunsystemsjukdomar				
	Allergisk reaktion, allergisk dermatit, angioödem och allergiskt ödem		Anafylaktiska reaktioner inkl. anafylaktisk chock	
Centrala och perifera nervsystemet				
Yrsel, huvudvärk	Cerebral och intrakraniell blödning, synkope			
Ögon				
Blödning från ögat (inkl. konjunktival-blödning)				
Hjärtsjukdomar				
	Takykardi			
Vaskulära sjukdomar				
Hypotoni, hematom				
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar				
Epistaxis, hemoptys			Eosinofil pneumoni	
Magtarmkanalen				
Gingivalblödning, blödning i magtarmkanalen (inkl. rektalblödning), gastrointestinal- och buksmärta, dyspepsi, illamående, konstipation ^A , diarré, kräkning ^A	Muntorrhet			
Lever och gallvägar				
Förhöjning av transaminaser	Nedsatt leverfunktion, förhöjt bilirubin, förhöjt alkaliskt fosfatas i blod ^A , förhöjt GGT ^A	Gulsot, förhöjning av konjugerat bilirubin (med eller utan samtidig ALAT-förhöjning), gallstas, hepatit (inkl. hepatocellulär skada)		

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad				
Klåda (inkl. sällsynta fall av generaliserad klåda), hudutslag, ekkymos, kutan och subkutan blödning	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, DRESS- syndrom	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				
Smärta i extremitet ^A	Hemartros	Muskelblödning		Kompartmentsyndrom sekundärt till blödning
Njur- och urinvägssjukdomar				
Urogenitala blödningar (inkl. hematuri och menorragi ^B), försämrad njurfunktion (inkl. förhöjning av blodkreatinin, förhöjning av blodurea)				Njursvikt/akut njursvikt sekundärt till blödning tillräcklig för att orsaka hypoperfusion, antikoagulantirelaterad nefropati
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe				
Feber ^A , perifert ödem, minskad allmän kraft och energi (inkl. trötthet, asteni)	Sjukdomskänsla (inkl. malaise)	Lokalt ödem ^A		
Utredningar				
	Förhöjt LDH ^A , förhöjt lipas ^A , förhöjt amylas ^A			
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer				
Blödning efter ingrepp (inkl. postoperativ anemi och sårblödning), kontusion, sårsekret ^A		Vaskulärt pseudoaneurysm ^C		

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

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

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

* En i förväg specificerad selektiv metod att samla in biverkningar användes i valda fas III-studier. Incidensen av biverkningar ökade inte och inga nya biverkningar identifierades vid analys av dessa studier.

Beskrivning av utvalda biverkningar

På grund av den farmakologiska verkningsmekanismen kan användningen av Xarelto medföra en ökad risk för ockult eller overt blödning från vilken vävnad eller vilket organ som helst, vilket kan resultera i posthemorragisk anemi. Tecken, symtom och svårighetsgrad (inkluderande dödlig utgång) varierar beroende på både lokalisering och graden eller omfattningen av blödningen och/eller anemin (se avsnitt 4.9 "Åtgärder vid blödning"). I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (d.v.s. epistaxis, gingival-, gastrointestinal- och urogenitalblödningar, inklusive onormal vaginal blödning eller kraftigare menstruationsblödning) och anemi mer frekvent under långtidsbehandling med rivaroxaban jämfört med VKA-behandling. I tillägg till

adekvat klinisk uppföljning kan sålunda laboratorietestning av hemoglobin/hematokrit vara av värde för att upptäcka ockult blödning och kvantifiera den kliniska relevansen av overt blödning, om detta bedöms vara lämpligt. Risken för blödningar kan vara förhöjd hos vissa patientgrupper, t.ex. patienter med okontrollerad, allvarlig arteriell hypertoni och/eller med samtidig behandling som påverkar hemostasen (se avsnitt 4.4 "Blödningsrisk"). Menstruationsblödningar kan intensifieras och/eller förlängas. Hemorragiska komplikationer kan yttra sig som svaghet, blekhet, yrsel, huvudvärk eller oförklarlig svullnad, dyspné och oförklarlig chock. I vissa fall, som konsekvens av anemi, har symtom på kardiell ischemi som bröstsmärta eller angina pectoris förekommit. Kända sekundärkomplikationer till svår blödning, som kompartmentsyndrom och njursvikt på grund av hypoperfusion, eller antikoagulantirelaterad nefropati har rapporterats för Xarelto. Risken för en blödning ska därför övervägas vid utvärdering av tillståndet för alla antikoagulerade patienter.

Pediatrik population

Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE

Säkerhetsbedömningen hos barn och ungdomar är baserad på säkerhetsdata från två fas II-studier och en oblandad aktiv kontroll fas III-studie med pediatrika patienter i åldern från födsel till under 18 år. Säkerhetsresultaten var i allmänhet likartade mellan rivaroxaban och jämförelsemedlet i de olika pediatrika åldersgrupperna. Totalt sett var säkerhetsprofilen hos de 412 barn och ungdomar behandlade med rivaroxaban liknande den som observerats i den vuxna populationen och var konsistent över ålderssubgrupper, även om bedömningen är begränsad av det låga antalet patienter. Hos pediatrika patienter rapporterades huvudvärk, (mycket vanliga, 16,7 %), feber (mycket vanliga, 11,7 %), näsblödning (mycket vanliga, 11,2%), kräkningar (mycket vanliga, 10,7 %), takykardi (vanliga, 1,5 %), förhöjt bilirubin (vanliga, 1,5 %) och förhöjt konjugerat bilirubin (mindre vanliga, 0,7 %) oftare jämfört med vuxna. I överensstämmelse med den vuxna populationen observerades menorragi hos 6,6 % (vanliga) hos kvinnliga ungdomar efter första menstruation. Trombocytopeni vilket även observerats hos den vuxna populationen efter godkännandet för försäljning var vanligt (4,6 %) i de pediatrika kliniska prövningarna. Biverkningarna hos pediatrika patienter var främst av lindrig till måttlig svårighetsgrad.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Hos vuxna har sällsynta fall av överdosering upp till 1 960 mg rapporterats. Vid överdosering ska patienten observeras noggrant med avseende på blödningskomplikationer eller andra biverkningar (se avsnittet "Åtgärder vid blödning"). Det finns begränsade data tillgängliga för barn. På grund av begränsad absorption förväntas en maximal effekt utan ytterligare ökning av den genomsnittliga exponeringen i plasma uppnås vid supratherapeutiska doser om 50 mg rivaroxaban eller mer hos vuxna, men inga data finns tillgängliga för supratherapeutiska doser hos barn.

Ett specifikt medel för reversering (andexanet alfa) som reverserar den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban finns tillgängligt för vuxna, men har inte fastställts för barn (se produktresumén för andexanet alfa).

Administrering av aktivt kol för att minska absorption kan övervägas vid fall av överdosering av rivaroxaban.

Åtgärder vid blödning

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

Om blödning inte kan kontrolleras med ovanstående åtgärder kan antingen tillförsel av ett specifikt medel för reversering av faktor Xa-hämmare (andexanet alfa), som motverkar den farmakologiska effekten av

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia, direkta faktor Xa-hämmare, ATC-kod: B01AF01

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamiska effekter

Dosberoende hämmning av faktor Xa-aktivitet har iakttagits hos människa. Protrombintiden (PT) påverkas av rivaroxaban på ett dosberoende sätt och har nära samband med plasmakoncentrationer (r-värde lika med 0,98) om Neoplastin används för analysen. Andra reagens ger andra resultat. PT-avläsningen ska göras i sekunder eftersom INR (internationellt normaliserat ratio) endast är kalibrerat och validerat för kumariner och inte kan användas för någon annan antikoagulant. Bland patienter som fått rivaroxaban för behandling av DVT och LE och förebyggande av återkommande händelser varierade 5/95-percentilerna för PT (Neoplastin) 2 - 4 timmar efter tablettintag (dvs. vid tidpunkten för maximal effekt) för rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen från 17 till 32 sekunder och för rivaroxaban 20 mg en gång dagligen från 15 till 30 sekunder. Vid dalnivå (8 - 16 timmar efter tablettintag) varierade 5/95-percentilerna för 15 mg två gånger dagligen från 14 till 24 sekunder och för 20 mg en gång dagligen (18 - 30 timmar efter tablettintag) från 13 till 20 sekunder. Bland patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som fått rivaroxaban för att förebygga stroke och systemisk embolism varierade 5/95-percentilerna för PT (Neoplastin) 1 - 4 timmar efter tablettintag (dvs. vid tidpunkten för maximal effekt) hos patienter som behandlats med 20 mg en gång dagligen från 14 till 40 sekunder och hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som behandlats med 15 mg en gång dagligen från 10 till 50 sekunder. Vid dalnivå (16 - 36 timmar efter tablettintag) varierade 5/95-percentilerna hos patienter som behandlats med 20 mg en gång dagligen från 12 till 26 sekunder och hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som behandlats med 15 mg en gång dagligen från 12 till 26 sekunder.

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

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

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

Pediatrik population

PT (Neoplastin), aPTT, och anti-Xa-analys (med ett kalibrerat kvantitativt test) visar en nära korrelation till plasmakoncentrationer hos barn. Korrelationen mellan anti-Xa till plasmakoncentrationer är linjär med en lutning nära 1. Individuella avvikelser med högre eller lägre anti-Xa-värden jämfört med motsvarande plasmakoncentrationer kan förekomma. Det finns inget behov av rutinövervakning av koagulationsparametrar under klinisk behandling med rivaroxaban. Dock om kliniskt indicerat kan mätning av rivaroxabankoncentrationer göras med kvantitativa anti-faktor Xa-tester i mikrogram/l (se tabell 13 i avsnitt 5.2 för observerade plasmakoncentrationsintervall för rivaroxaban hos barn). Den lägre kvantifieringsgränsen måste beaktas vid användning av anti-Xa-test för kvantifiera plasmakoncentrationer av rivaroxaban hos barn. Inget tröskelvärde för effekt- eller säkerhetskändelser har fastställts.

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

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

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

Rivaroxaban var lika bra som warfarin avseende det kombinerade primära effektmåttet bestående av stroke och systemisk embolism utanför centrala nervsystemet. I per-protokoll-populationen under behandling förekom stroke eller systemisk embolism hos 188 patienter som fått rivaroxaban (1,71% per år) respektive 241 patienter som fått warfarin (2,16% per år) (riskkvot 0,79; 95% konfidensintervall 0,66 - 0,96; p-värde <0,001 för 'non-inferiority'). Bland alla randomiserade patienter som analyserats enligt 'intention-to-treat'-principen, förekom detta hos 269 patienter som fått rivaroxaban (2,12% per år) respektive 306 patienter som fått warfarin (2,42% per år) (riskkvot 0,88; 95% konfidensintervall 0,74 - 1,03; p-värde <0,001 för 'non-inferiority', p-värde =0,117 för 'superiority'). Resultat för sekundära effektmått som testats i hierarkisk ordning i ITT-analysen visas i tabell 4.

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

Incidensen för det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning samt icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) var likartad för bägge behandlingsgrupperna (se tabell 5).

Tabell 4: Effektnesultat från fas III ROCKET AF

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

Tabell 5: Säkerhetsresultat från fas III ROCKET AF

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

a) Säkerhetspopulation, under behandling

* Nominellt signifikant

Utöver fas III-studien ROCKET AF har en efter godkännandet-studie genomförts, XANTUS; en prospektiv, singelarm, icke-interventions, öppen kohortstudie med central adjudicering av händelser såsom allvarlig blödning och tromboemboliska händelser. 6 704 patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer inkluderades i studien för prevention av stroke och icke-centrala nervsystemet (CNS) systemisk embolism i klinisk praxis. Medelvärde för CHADS2-poängen var 1,9 och HAS-BLED-poängen var 2,0 i XANTUS, jämfört med 3,5 respektive 2,8 i ROCKET AF. Allvarliga blödningar förekom med en incidens av 2,1 per 100 patientår. Incidensen av blödning med dödlig utgång var 0,2 per 100 patientår och intrakraniell blödning 0,4 per 100 patientår. Incidensen av stroke eller icke-CNS systemisk embolism var 0,8 per 100 patientår. Dessa observationer i klinisk praxis överensstämmer med säkerhetsprofilen för denna indikation.

I en icke-interventionell studie, som efter godkännandet för försäljning utfördes på över 162 000 patienter från fyra länder, ordinerades rivaroxaban för prevention av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer. Händelsefrekvensen för ischemisk stroke var 0,70 (95 % KI 0,44-1,13) per 100 patientår. Blödning som ledde till sjukhusinläggning uppkom med händelsefrekvenser per 100 patientår på 0,43 (95 % KI 0,31-0,59) för intrakraniell blödning, 1,04 (95 % KI 0,65-1,66) för gastrointestinal blödning, 0,41 (95 % KI 0,31-0,53) för urogenital blödning och 0,40 (95 % KI 0,25-0,65) för andra blödningar.

Patienter som genomgår konvertering

I en prospektiv, randomiserad, öppen, multicenter, explorativ studie med blindad effektmåtsutvärdering (X-VERT) utvärderades 1504 patienter (icke behandlade och tidigare behandlade med orala antikoagulantia) med icke-valvulärt förmaksflimmer planerade för konvertering för att jämföra rivaroxaban med dosjusterad VKA (randomisering 2:1), vid förebyggande av kardiovaskulära händelser. TEE-ledd (1-5 dagars förbehandling)

eller konventionell konvertering (minst 3 veckors förbehandling) användes. Det primära effektmåttet (alla typer av stroke, transitorisk ischemisk attack, systemisk embolism utanför det centrala nervsystemet, hjärtinfarkt och kardiovaskulär död) förekom hos 5 (0,5 %) patienter i rivaroxaban-gruppen (n=978) och hos 5 (1,0 %) patienter i VKA-gruppen (n=492; riskkvot 0,50; 95 % konfidensintervall 0,15-1,73; modifierad intention-to-treat population). Det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) förekom hos 6 (0,6 %) och 4 (0,8 %) av patienterna i rivaroxaban- (n=988) respektive VKA-gruppen (n=499) (riskkvot 0,76; 95 % konfidensintervall 0,21-2,67; säkerhetspopulation). Denna explorativa studie visade att effekten och säkerheten är jämförbar mellan rivaroxaban och VKA-behandlade grupper vid konvertering.

Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI med stentläggning

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

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

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

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

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

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

Över 12 800 patienter studerades i fyra randomiserade kontrollerade fas III-studier (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension och Einstein Choice). Dessutom gjordes en på förhand specificerad poolad analys av Einstein DVT- och Einstein PE-studierna. Den sammanlagda kombinerade behandlingstiden i alla studierna var upp till 21 månader.

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

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

I Einstein PE studerades 4 832 patienter med akut LE vid behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE. Behandlingens längd var 3, 6 eller 12 månader och avgjordes av prövaren. Under de första tre veckornas behandling av akut LE gavs 15 mg rivaroxaban två gånger dagligen. Detta följdes av 20 mg rivaroxaban en gång dagligen.

I både Einstein DVT- och Einstein PE-studien, bestod jämförelsebehandlingen av enoxaparin givet i minst 5 dagar i kombination med behandling med vitamin K-antagonist tills PT/INR nådde terapeutiskt intervall

($\geq 2,0$). Behandlingen fortsattes med vitamin K-antagonist som dosjusterades för att bibehålla PT/INR-värdet inom det terapeutiska intervallet 2,0-3,0.

I Einstein Extension studerades 1 197 patienter med DVT eller LE för förebyggande av återkommande DVT och LE. Behandlingstidens längd var ytterligare 6 eller 12 månader hos patienter som hade genomgått 6 till 12 månaders behandling för venös tromboembolism och avgjordes av prövaren. Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfördes med placebo.

Einstein DVT, PE och Extension använde sig av samma på förhand definierade primära och sekundära effektmått. Det primära effektmåttet var symtomatisk återkommande VTE, vilket definierades som kombinationen av återkommande DVT, dödlig eller icke-dödlig LE. Det sekundära effektmåttet definierades som kombinationen av återkommande DVT, icke-dödlig DVT och död av alla orsaker.

I Einstein Choice studerades 3 396 patienter med bekräftad symtomatisk DVT och/eller LE som avslutat 6-12 månaders antikoagulationsbehandling för förebyggande av dödlig LE eller icke-dödlig symtomatisk återkommande DVT eller LE. Patienter med en indikation för fortsatt antikoagulationsbehandling i terapeutisk dos uteslöts ur studien. Behandlingstiden var upp till 12 månader beroende på det individuella randomiseringsdatumet (median: 351 dagar). Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen och rivaroxaban 10 mg en gång dagligen jämfördes med 100 mg acetylsalicylsyra en gång dagligen.

Det primära effektmåttet var symtomatisk återkommande VTE, vilket definierades som kombinationen av återkommande DVT, dödlig eller icke-dödlig LE.

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

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

Tabell 6: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein DVT

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

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

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

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

Einstein PE-studien (se tabell 7) visade att rivaroxaban var likvärdig (non-inferior) med enoxaparin/VKA avseende det primära effektmåttet ($p=0,0026$ (test för non-inferiority); riskkvot: 1,123 (0,749 - 1,684)). Den på förhand specificerade sammantagna kliniska nyttan (primärt effektmått plus större blödning) rapporterades med en riskkvot på 0,849 (95% konfidensintervall: 0,633 – 1,139), nominellt p-värde $p=0,275$). INR-värdena var inom terapeutiskt intervall i genomsnitt 63 % av tiden för studiens genomsnittliga behandlingstid på 215 dagar, och 57 %, 62 % och 65 % av tiden i grupperna med en planerad behandlingstid på 3, 6 respektive 12 månader. I gruppen som fick enoxaparin/VKA sågs inget tydligt samband mellan genomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid inom terapeutiskt intervall på 2,0 - 3,0) på centernivå i jämnstora tertiler och incidensen av återkommande VTE (p -värde = 0,082 för interaktion). I den högsta tertilen baserat på center var riskkvoten för rivaroxaban jämfört med warfarin 0,642 (95% konfidensintervall: 0,277 - 1,484).

Incidensen för det primära säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) var något lägre i rivaroxabangruppen (10,3 % (249/2412)) än i enoxaparin/VKA-gruppen (11,4 % (274/2405)). Incidensen av det sekundära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) var lägre i rivaroxabangruppen (1,1 % (26/2412)) än i enoxaparin/VKA-gruppen (2,2 % (52/2405)) med en riskkvot på 0,493 (95 % konfidensintervall: 0,308 – 0,789).

Tabell 7: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein PE

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

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

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

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

En på förhand specificerad poolad analys av utfallet av Einstein DVT- och Einstein PE-studierna gjordes (se tabell 8).

Tabell 8: Effekt- och säkerhetsresultat från poolad analys av fas III Einstein DVT och Einstein PE

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

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

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

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

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

I Einstein Extension-studien (se tabell 9) var rivaroxaban överlägsen placebo avseende primära och sekundära effektmått. För det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) sågs en icke-signifikant numeriskt högre incidens för patienter som behandlades med rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med placebo. För det sekundära säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) sågs högre incidens för patienter som behandlades med rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med placebo.

Tabell 9: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein Extension

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

a) Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen

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

I Einstein Choice-studien (se tabell 10) var både rivaroxaban 20 mg och 10 mg överlägsna 100 mg acetylsalicylsyra avseende det primära effektmåttet. Det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) var likartad för patienter behandlade med rivaroxaban 20 mg och 10 mg en gång dagligen jämfört med 100 mg acetylsalicylsyra.

Tabell 10: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein Choice

Studiepopulation	3 396 patienter, fortsatt behandling av återkommande venös tromboembolism		
Behandlingsdos	Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen N=1 107	Rivaroxaban 10 mg en gång dagligen N=1 127	Acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=1 131
Behandlingstid, median [interkvartilintervall]	349 [189-362] dagar	353 [190-362] dagar	350 [186-362] dagar
Symtomatisk återkommande VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symtomatisk återkommande LE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symtomatisk återkommande DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Dödlig LE/död där LE inte kan uteslutas	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symtomatisk återkommande VTE, hjärtinfarkt, stroke eller icke-CNS systemisk embolism	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Allvarlig blödning	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Kliniskt relevant icke-allvarlig blödning	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symtomatisk återkommande VTE eller allvarlig blödning (slutlig klinisk nytta)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* p<0,001(superiority) rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,34 (0,20-0,59)

** p<0,001 (superiority) rivaroxaban 10 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,26 (0,14-0,47)

⁺ Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominellt)

⁺⁺ Rivaroxaban 10 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominellt)

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

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

I en icke-interventionell studie, som efter godkännandet för försäljning utfördes på över 40 000 patienter utan cancer i anamnesen från fyra länder, ordinerades rivaroxaban för behandling eller förebyggande av DVT och LE. Händelsefrekvenserna per 100 patientår för symtomatiska/kliniskt synbara VTE-händelser/tromboemboliska händelser som ledde till sjukhusinläggning varierade mellan 0,64 (95 % KI 0,40-0,97) i Storbritannien och 2,30 (95 % KI 2,11-2,51) i Tyskland. Blödning som ledde till sjukhusinläggning uppkom med händelsefrekvenser per 100 patientår på 0,31 (95 % KI 0,23-0,42) för intrakraniell blödning, 0,89 (95 % KI 0,67-1,17) för gastrointestinal blödning, 0,44 (95 % KI 0,26-0,74) för urogenital blödning och 0,41 (95 % KI 0,31-0,54) för andra blödningar.

Pediatrik population

Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatrika patienter

Sammanlagt 727 barn med bekräftad akut VTE, varav 528 fick rivaroxaban, studerades i 6 obblindade pediatrika multicenterstudier. Kroppsviktsjusterad dosering hos patienter från födsel till under 18 år resulterade i rivaroxaban-exponering liknande den som observerats hos vuxna DVT-patienter behandlade med rivaroxaban 20 mg en gång dagligen, vilket bekräftats i fas III-studien (se avsnitt 5.2).

Fas III-studien EINSTEIN Junior var en randomiserad, aktiv kontrollerad, obblindad klinisk multicenterstudie med 500 pediatrika patienter (i åldern från födsel till < 18 år) med bekräftad akut VTE. I studien ingick 276 barn i åldern 12 till < 18 år, 101 barn i åldern 6 till < 12 år, 69 barn i åldern 2 till < 6 år och 54 barn i åldern < 2 år.

VTE klassificerades som antingen central venkateter-relaterad VTE (CVC-VTE; 90/335 patienter i rivaroxabangruppen, 37/165 patienter i jämförelsegruppen), cerebral venös sinustrombos (CVST; 74/335 patienter i rivaroxabangruppen, 43/165 patienter i jämförelsegruppen) och övriga inklusive DVT och PE (icke-CVC-VTE; 171/335 patienter i rivaroxabangruppen, 85/165 patienter i jämförelsegruppen). Den vanligaste manifestationen av venöstrombos hos barn i åldern 12 till < 18 år var icke-CVC-VTE hos 211 (76,4 %); hos barn åldern 6 till < 12 år och i åldern 2 till < 6 år var CVST hos 48 (47,5 %) respektive 35 (50,7 %) och hos barn i åldern < 2 år var CVC-VTE hos 37 (68,5 %). Det ingick inga barn < 6 månader med CVST i rivaroxabangruppen. 22 av patienterna med CVST hade en CNS-infektion (13 patienter i rivaroxabangruppen och 9 i jämförelsegruppen).

VTE utlöstes av bestående, övergående eller både bestående och övergående riskfaktorer hos 438 (87,6 %) barn.

Patienter fick initial behandling med terapeutiska doser av ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (LMWH) eller fondaparinux i minst 5 dagar, och randomiserades i förhållandet 2:1 till att få antingen kroppsviktsjusterade doser rivaroxaban eller jämförelsegrupp (hepariner, VKA) under studiens huvudsakliga behandlingsperiod på 3 månader (1 månad för barn < 2 år med CVC-VTE). Om det var kliniskt möjligt upprepades den bilddiagnostiska undersökningen som utförts vid baslinjen i slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden. Studiebehandlingen kunde avbrytas vid denna tidpunkt eller, efter prövarens samtycke fortsätta i upp till totalt 12 månader (för barn < 2 år med CVC-VTE upp till 3 månader).

Det primära effektmåttet var symtomatisk återkommande VTE. Det primära säkerhetsmåttet var allvarlig blödning och kliniskt relevant icke-allvarlig blödning (*clinically relevant non-major bleeding*, CRNMB). Alla effekt- och säkerhetsresultat bedömdes centralt av en oberoende kommitté som var blindade för behandlingen. Effekt- och säkerhetsresultat visas i tabell 11 och 12 nedan.

Återkommande VTE förekom hos 4 av 335 patienter i rivaroxabangruppen och hos 5 av 165 patienter i jämförelsegruppen. Allvarlig blödning och CRNMB rapporterades hos 10 av 329 patienter (3 %) behandlade med rivaroxaban och hos 3 av 162 patienter (1,9 %) som behandlades med jämförelseläkemedel. Klinisk nettofordel (symtomatisk återkommande VTE plus allvarlig blödning) rapporterades hos 4 av 335 patienter i rivaroxabangruppen och hos 7 av 165 patienter i jämförelsegruppen. Normalisering av trombosbördan vid upprepade bilddiagnostik förekom hos 128 av 335 patienter som behandlades med rivaroxaban och hos 43 av

165 patienter i jämförelsegruppen. Dessa resultat var på det hela taget likartade bland åldersgrupper. Det fanns 119 (36,2 %) barn med någon form av behandlingsrelaterad blödning i rivaroxabangruppen och 45 (27,8 %) barn i jämförelsegruppen.

Tabell 11: Effektnresultat i slutet av huvudbehandlingsperioden

Händelse	Rivaroxaban N = 335*	Jämförelse- läkemedel N = 165*
Återkommande VTE (primärt effektmått)	4 (1,2 %, 95 % KI 0,4 %-3,0 %)	5 (3,0 %, 95 % KI 1,2 %-6,6 %)
Symtomatisk återkommande VTE + asymtomatisk försämring vid upprepad bilddiagnostik	5 (1,5 %, 95 % KI 0,6 %-3,4 %)	6 (3,6 %, 95 % KI 1,6 %-7,6 %)
Symtomatisk återkommande VTE + asymtomatisk försämring + ingen förändring vid upprepad bilddiagnostik	21 (6,3 %, 95 % KI 4,0 %-9,2 %)	19 (11,5 %, 95 % KI 7,3 %-17,4 %)
Normalisering vid upprepad bilddiagnostik	128 (38,2 %, 95 % KI 33,0 %-43,5 %)	43 (26,1 %, 95 % KI 19,8 %-33,0 %)
Symtomatisk återkommande VTE + allvarlig blödning (klinisk nettofördel)	4 (1,2 %, 95 % KI 0,4 %-3,0 %)	7 (4,2 %, 95 % KI 2,0 %-8,4 %)
Fatal eller icke-fatal lungemboli	1 (0,3 %, 95 % KI 0,0 %-1,6 %)	1 (0,6 %, 95 % KI 0,0 %-3,1 %)

*FAS = fullständig analysuppsättning (*full analysis set*), alla barn som randomiserats

Tabell 12: Säkerhetsresultat i slutet av huvudbehandlingsperioden

	Rivaroxaban N = 329*	Jämförelse- läkemedel N = 162*)
Allvarlig blödning + CRNMB (primärt säkerhetsmått)	10 (3,0 %, 95 % KI 1,6 %-5,5 %)	3 (1,9 %, 95 % KI 0,5 %-5,3 %)
Allvarlig blödning	0 (0,0 %, 95 % KI 0,0 % 1,1 %)	2 (1,2 %, 95 % KI 0,2 %-4,3 %)
Någon form av behandlingskrävande blödning	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

*SAF = säkerhetsanalysuppsättning (*safety analysis set*), alla barn som randomiserats och som fått minst 1 dos av prövningsläkemedlet

Rivaroxabans effekt- och säkerhetsprofil var i stort sett likvärdig mellan den pediatrika VTE-populationen och den vuxna DVT/PE-populationen, dock var andelen som fick någon form av blödning högre i pediatrika VTE-populationen i jämförelse med den vuxna DVT/PE-populationen.

Patienter med trippelpositivt antifosfolipidsyndrom av högrisktyp

I en randomiserad, av prövaren sponsrad, öppen multicenterstudie med blindad bedömning av effektmått jämfördes rivaroxaban med warfarin hos patienter med befintlig eller tidigare trombos, som har fått diagnosen antifosfolipidsyndrom och löper hög risk för tromboemboliska händelser (positiva för alla tre antifosfolipidtester: lupus antikoagulans, antikardiolipin-antikroppar och anti-beta 2-glykoprotein I-antikroppar). Studien avbröts i förtid efter registrering av 120 patienter, till följd av ett överskott av händelser bland patienterna i rivaroxaban-armen. Genomsnittlig uppföljning var 569 dagar. 59 patienter randomiserades till rivaroxaban 20 mg (15 mg för patienter med kreatininclearance (CrCl) < 50 ml/min) och 61 till warfarin (INR 2,0–3,0). Tromboemboliska händelser uppträdde hos 12 % av patienterna som

randomiserades till rivaroxaban (4 ischemiska stroke och 3 hjärtinfarkter). Inga händelser rapporterades hos patienterna som randomiserades till warfarin. Större blödningar uppträdde hos 4 patienter (7 %) i rivaroxaban-gruppen och 2 patienter (3 %) i warfarin-gruppen.

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Följande information är baserad på data erhållna hos vuxna:

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

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

På grund av minskad absorptionsgrad är den orala biotillgängligheten för 20 mg-tabletten 66 % på fastande mage. När rivaroxaban 20 mg tabletter tas tillsammans med föda ökar genomsnittligt AUC med 39 % jämfört med tablettintag på fastande mage, vilket indikerar så gott som fullständig absorption och hög oral biotillgänglighet. Rivaroxaban 15 mg och 20 mg ska tas tillsammans med föda (se avsnitt 4.2).

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

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

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

Pediatrik population

Barn fick rivaroxaban som tablett eller som oral suspension under eller i nära anslutning till matning eller födointag och med en normal portion vätska för att säkerställa pålitlig dosering till barn. Liksom hos vuxna absorberas rivaroxaban snabbt hos barn efter oral administrering i tablettform eller efter administrering i form av granulatformulering till oral suspension. Ingen skillnad i absorptionshastigheten och inte heller i omfattningen av absorption observerades mellan tablettformuleringen och formuleringen granulat till oral suspension. Inga PK-data efter intravenös administrering till barn finns tillgängliga och rivaroxabans absoluta biotillgänglighet hos barn är därmed okänd. En minskning i den relativa biotillgängligheten för högre doser (i mg/kg kroppsvikt) konstaterades, vilket tyder på absorptionsbegränsningar för högre doser, även vid intag tillsammans med mat.

Rivaroxaban 15 mg-tabletter ska tas i samband med matning eller tillsammans med föda (se avsnitt 4.2).

Distribution

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

Pediatrisk population

In vitro-data tyder inte på några relevanta skillnader i rivaroxabans plasmaproteinbindning hos barn i olika åldersgrupper och jämfört med vuxna. Inga PK-data efter intravenös administrering av rivaroxaban till barn finns tillgängliga. V_{ss} beräknad med populationsfarmakokinetisk modellering för barn (åldersintervall 0 till < 18 år) efter oral administrering av rivaroxaban är beroende av kroppsvikt och kan beskrivas med en allometrisk funktion, med ett medelvärde på 113 l för försökspersoner med en kroppsvikt på 82,8 kg.

Metabolism och eliminering

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

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

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

Pediatrisk population

Inga metabolismdata specifika för barn finns tillgängliga. Inga PK-data efter intravenös administrering av rivaroxaban till barn finns tillgängliga. Elimination beräknad med populationsfarmakokinetisk modellering hos barn (åldersintervall 0 till < 18 år) efter oral administrering av rivaroxaban är beroende av kroppsvikt och kan beskrivas med en allometrisk funktion, med ett genomsnitt på 8 l/timme för försökspersoner med en kroppsvikt på 82,8 kg. Det geometriska medelvärdet för eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) beräknad med populationsfarmakokinetisk modellering minskar med sjunkande ålder och låg mellan 4,2 timmar hos ungdomar till cirka 3 timmar hos barn i åldern 2-12 år ner till 1,9 respektive 1,6 timmar hos barn i åldern 0,5-< 2 år och yngre.

Särskilda populationer

Kön

Hos vuxna fanns inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik och farmakodynamik mellan manliga och kvinnliga patienter. En explorativ analys visade inte några relevanta skillnader i rivaroxabanexponering mellan pojkar och flickor.

Äldre

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

Olika viktkategorier

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

Hos barn doseras rivaroxaban baserat på kroppsvikt. En explorativ analys visade ingen relevant effekt av undervikt eller fetma på rivaroxabanexponering hos barn.

Interetniska skillnader

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

En explorativ analys visade inga relevanta interetniska skillnader i rivaroxabanexponering bland japanska, kinesisk eller asiatiska barn utanför Japan och Kina jämfört med respektive totala pediatrika population.

Nedsatt leverfunktion

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

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

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

Inga kliniska data finns tillgängliga för barn med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

Inga kliniska data finns tillgängliga för barn 1 år eller äldre med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet < 50 ml/min/1,73 m²).

Farmakokinetiska data hos patienter

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

För pediatrika patienter med akut VTE som fick kroppsviktsjusterat rivaroxaban som resulterade i en exponering likartad den hos vuxna DVT-patienter som fick 20 mg rivaroxaban en gång dagligen, sammanfattas det geometriska medelvärdet av koncentrationer (90 % intervall) vid provtagningstidsintervallen, vilka ungefärligen motsvarar maximala och minimala koncentrationer under doseringsintervallet, i tabell 13.

Tabell 13: Sammanfattande statistik (geometriskt medelvärde [90 % intervall]) för plasmakoncentrationer av rivaroxaban vid steady state (mikrogram/l) enligt doseringsregim och ålder

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

o.d. = en gång dagligen, b.i.d. = två gånger dagligen, t.i.d. = tre gånger dagligen, n.c. = ej beräknat
Värden under den lägre kvantifieringsgränsen (LLOQ) ersattes med 1/2 LLOQ för den statistiska beräkningen (LLOQ = 0,5 mikrogram/l).

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

Pediatrik population

Säkerhet och effekt har inte fastställts för indikationen förebyggande av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer för barn och ungdomar upp till 18 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Rivaroxaban undersöktes hos juvenila råttor med en behandlingstid på upp till 3 månader med start 4 dagar postnatale vilket visade en oberoende dosrelaterad ökning av periinsulära blödningar. Inga belägg för målorganspecifik toxicitet sågs.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Laktosmonohydrat
Hypromellos (2910)
Natriumlaurilsulfat
Magnesiumstearat

Filmdragering

Makrogol (3350)
Hypromellos (2910)
Titandioxid (E 171)
Röd järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Krossade tabletter

Krossade Xarelto-tabletter är stabila i vatten och i äppelmos i upp till 4 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartonger innehållande 10, 14, 28, 42 eller 98 filmdragerade tabletter i PP/Alu folieblister.
Kartonger innehållande 10 x 1 eller 100 x 1 filmdragerade tabletter i PP/Alu perforerat endosfolieblister.
Multipelförpackningar innehållande 10 förpackningar om 10 x 1 (100 filmdragerade tabletter) i PP/Alu perforerat endosfolieblister.
Kartonger innehållande 14 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Alu folieblister.
HDPE-burkar med PP-skruvlock med 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Krossning av tabletter

Xarelto-tabletter kan krossas och suspenderas i 50 ml vatten och administreras via en nasogastrisk sond eller en näringssond efter att sondens placering i magsäcken bekräftats. Sonden ska därefter spolas med vatten. Eftersom rivaroxabanabsorption beror på den aktiva substansens frisättningsställe, administrering av rivaroxaban distalt om magsäcken ska undvikas, eftersom detta kan orsaka reducerad absorption och därmed reducerad exponering för den aktiva substansen. Efter administrering av en krossad 15 mg eller 20 mg rivaroxabantablett ska dosen omedelbart följas av sondmatning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30 september 2008
Datum för den senaste förnyelsen: 22 maj 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xarelto 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg rivaroxaban.

Hjälpämne med känd effekt

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Vuxna

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

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

Pediatrisk population

Behandling av venös tromboembolism (VTE) och förebyggande av återkommande VTE hos barn och ungdomar under 18 år som väger mer än 50 kg efter minst 5 dagars initial parenteral antikoagulationsbehandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna

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

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

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

Behandling av DVT, behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE hos vuxna
 Rekommenderad dos för initial behandling av akut DVT eller LE är 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna, följt av 20 mg en gång dagligen för fortsatt behandling och förebyggande av återkommande DVT och LE.

Kort behandlingstid (minst 3 månader) ska övervägas hos patienter med DVT eller LE utlöst av större övergående riskfaktorer (dvs. nyligen genomgången större operation eller trauma). Längre behandlingstid ska övervägas hos patienter med DVT eller LE utlöst av andra faktorer än större övergående riskfaktorer, DVT eller LE utan utlösande faktorer eller återkommande DVT eller LE.

När förlängd profylax av återkommande DVT och LE är indicerat (efter att minst 6 månaders behandling av DVT eller LE har avslutats) är rekommenderad dos 10 mg en gång dagligen. Hos patienter som anses ha hög risk för DVT eller LE, såsom de med komplicerade komorbiditeter, eller som har utvecklat återkommande DVT eller LE på förlängd profylax med Xarelto 10 mg en gång dagligen, ska Xarelto 20 mg en gång dagligen övervägas.

Behandlingslängden och dosvalet ska anpassas individuellt efter noggrann bedömning av nyttan av behandling jämfört med risken för blödning (se avsnitt 4.4).

	Tidsperiod	Doseringsschema	Total dygnsdos
Behandling och förebyggande av återkommande DVT och LE	Dag 1-21	15 mg två gånger dagligen	30 mg
	Dag 22 och framåt	20 mg en gång dagligen	20 mg
Förebyggande av återkommande DVT och LE	Efter att minst 6 månaders behandling av DVT eller LE har avslutats	10 mg en gång dagligen eller 20 mg en gång dagligen	10 mg eller 20 mg

För att underlätta doseringsbytet för behandling av DVT/LE från 15 mg till 20 mg efter dag 21 finns för de fyra första veckorna en upptrappningsförpackning av Xarelto tillgänglig.

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

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

Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos barn och ungdomar

Behandling med Xarelto hos barn och ungdomar under 18 år ska påbörjas efter minst 5 dagars initial parenteral antikoagulationsbehandling (se avsnitt 5.1).

Dosen för barn och ungdomar beräknas utifrån kroppsvikt.

- Kroppsvikt 50 kg eller mer:
 en dos på 20 mg rivaroxaban en gång dagligen rekommenderas. Detta är den maximala dygnsdosen.
- Kroppsvikt från 30 kg till 50 kg:
 en dos på 15 mg rivaroxaban en gång dagligen rekommenderas. Detta är den maximala dygnsdosen.
- För patienter med en kroppsvikt under 30 kg, läs produktresumén till Xarelto granulat till oral suspension.

Ett barns vikt ska övervakas och dosen ses över regelbundet. Detta för att säkerställa att en terapeutisk dos bibehålls.

Behandlingen ska fortsätta i minst 3 månader hos barn och ungdomar. Behandling kan förlängas upp till 12 månader om kliniskt behov föreligger. Det finns inga data tillgängliga från barn som stödjer en dosminskning efter 6 månaders behandling. Nyttariskförhållandet för fortsatt behandling efter 3 månader ska utvärderas på individuell basis där risken för återkommande trombos vägs mot den potentiella blödningsrisken.

Om en dos glöms ska den glömda dosen tas så snart som möjligt efter att man blivit varse om detta, men endast samma dag. Om detta inte är möjligt ska patienten hoppa över dosen och fortsätta med nästa ordinerade dos. Patienten ska inte ta två doser för att kompensera för en glömd dos.

Byte från vitamin K-antagonister (VKA) till Xarelto

- Förebyggande av stroke och systemisk embolism:
VKA-behandling ska avslutas och behandling med Xarelto påbörjas när internationellt normaliserat ratio (INR) är $\leq 3,0$.
- Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser hos vuxna samt behandling av VTE och förebyggande av återkommande händelser hos pediatrika patienter:
VKA-behandling ska avslutas och behandling med Xarelto påbörjas när INR är $\leq 2,5$.

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

Byte från Xarelto till vitamin K-antagonister (VKA)

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

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

Pediatrika patienter:

Barn som byter från Xarelto till VKA ska fortsätta med Xarelto i 48 timmar efter den första dosen VKA. Efter 2 dagars samtidig administrering ska ett INR-värde kontrolleras före nästa planerade dos Xarelto. Det rekommenderas att fortsätta med samtidig administrering av Xarelto och VKA tills INR är $\geq 2,0$. När behandling med Xarelto har avslutats kan INR bestämmas med tillförlitlighet minst 24 timmar efter den sista dosen (se ovan och avsnitt 4.5).

Byte från parenterala antikoagulantia till Xarelto

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

Byte från Xarelto till parenterala antikoagulantia

Avbryt behandling med Xarelto och ge den första dosen av parenteralt antikoagulantium vid den tidpunkt då nästa dos Xarelto skulle ha tagits.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Vuxna:

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

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

- Vid förebyggande av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer är den rekommenderade dosen 15 mg en gång dagligen (se avsnitt 5.2).
- Vid behandling av DVT, behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE: patienterna ska behandlas med 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna. Därefter, när den rekommenderade dosen är 20 mg en gång dagligen, bör en sänkning av dosen från 20 mg en gång dagligen till 15 mg en gång dagligen övervägas om patientens risk för blödning bedöms överstiga risken för återkommande DVT och LE. Rekommendationen att använda 15 mg är baserad på farmakokinetisk modellering och har inte studerats kliniskt (se avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2). När den rekommenderade dosen är 10 mg en gång dagligen behövs ingen justering av rekommenderad dos.

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

Pediatrik population:

- Barn och ungdomar med lätt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet 50 - 80 ml/min/1,73 m²): ingen dosjustering är nödvändig, baserat på data från vuxna och begränsade data från pediatrika patienter (se avsnitt 5.2).
- Barn och ungdomar med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet < 50 ml/min/1,73 m²): Xarelto rekommenderas inte eftersom inga kliniska data finns tillgängliga (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Xarelto är kontraindicerat hos patienter med leversjukdom förknippad med koagulopati och kliniskt relevant blödningsrisk, inkluderande cirrotiska patienter med Child Pugh B och C (se avsnitt 4.3 och 5.2). Inga kliniska data finns tillgängliga från barn med nedsatt leverfunktion.

Äldre

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2)

Kroppsvikt

Ingen dosjustering för vuxna (se avsnitt 5.2)

För pediatrika patienter fastställs dosen baserat på kroppsvikt.

Kön

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2)

Patienter som genomgår konvertering

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

Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI (perkutan koronarintervention) med stentinläggning

Det finns begränsad erfarenhet av användning av reducerad dos, 15 mg Xarelto en gång dagligen (eller 10 mg Xarelto en gång dagligen för patienter med måttligt nedsatt njurfunktion [kreatininclearance 30 - 49 ml/min]), med tillägg av P2Y₁₂-hämmare i högst 12 månader till patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som behandlas med oral antikoagulation och som genomgår PCI med stentinläggning (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Xarelto för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts för indikationen förebyggande av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer. Inga data finns tillgängliga. Användning rekommenderas därför inte till barn under 18 år vid indikationer andra än behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE.

Administreringssätt

Vuxna

Xarelto används för oralt bruk.

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

Krossning av tabletter

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

Den krossade tabletten kan också ges via magsond (se avsnitt 5.2 och 6.6).

Barn och ungdomar som väger över 50 kg

Xarelto används för oralt bruk.

Patienten ska instrueras att svälja ner tabletten med vätska. Den ska också tas tillsammans med mat (se avsnitt 5.2). Tabletter ska tas med cirka 24 timmars mellanrum.

Om patienten omedelbart spottar ut dosen eller kräks inom 30 minuter efter att ha fått dosen ska en ny dos ges. Om patienten kräks mer än 30 minuter efter dosen ska dock dosen inte administreras på nytt och nästa dos tas vid den vanliga tidpunkten.

Tabletten får inte delas i ett försök att dela upp tablett dosen i mindre delar.

Krossning av tabletter

För patienter som inte kan svälja hela tabletter ska Xarelto granulat till oral suspension användas. Om den orala suspensionen inte är tillgänglig vid ordination av doser på 15 eller 20 mg rivaroxaban kan dessa erhållas genom att 15 mg- eller 20 mg-tabletten krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis före användning och administreras oralt.

Den krossade tabletten kan ges via en magsond (se avsnitt 5.2 och 6.6).

4.3 Kontraindikationer

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

Aktiv, kliniskt signifikant blödning.

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

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

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

Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Blödningsrisk

Liksom för andra antikoagulantia bör patienter som tar Xarelto observeras noggrant med avseende på tecken på blödning. Vid tillstånd med ökad blödningsrisk bör Xarelto användas med försiktighet. Administrering av Xarelto bör avbrytas om svår blödning uppstår (se avsnitt 4.9).

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

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

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

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

Pediatrisk population

Data på barn med cerebral venös sinustrombos som har en CNS-infektion är begränsade (se avsnitt 5.1). Blödningsrisken bör utvärderas noggrant före och under behandling med rivaroxaban.

Nedsatt njurfunktion

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

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

Xarelto rekommenderas inte till barn och ungdomar med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet < 50 ml/min/1,73 m²), eftersom inga kliniska data finns tillgängliga.

Interaktion med andra läkemedel

Användning av Xarelto hos patienter som erhåller samtidig systemisk behandling med azol-antimykotika (såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol och posakonazol) eller HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir) rekommenderas inte. Dessa aktiva substanser är kraftiga hämmare av såväl CYP3A4 som P-gp, och kan därför öka plasmakoncentrationen av rivaroxaban i kliniskt relevant grad (i genomsnitt 2,6-faldig ökning) vilket kan medföra en ökad risk för blödning. Inga kliniska data finns tillgängliga från barn som fått samtidig systemisk behandling med starka hämmare av såväl CYP 3A4 som P-gp (se avsnitt 4.5).

Försiktighet bör iaktas hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som påverkar hemostasen, till exempel icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID), acetylsalicylsyra eller trombocyttaggregationshämmare eller selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) och serotonin- och

noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI). För patienter i riskzonen för ulcerös gastrointestinal sjukdom kan en lämplig profylaktisk behandling övervägas (se avsnitt 4.5).

Andra riskfaktorer för blödning

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

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

Patienter med cancer

Patienter med malign sjukdom kan samtidigt löpa högre risk för blödning och trombos. Den individuella fördelen med antitrombotisk behandling ska vägas mot risken för blödning hos patienter med aktiv cancer beroende på tumörlokalisering, antineoplastisk behandling och sjukdomsstadium. Tumörer lokaliserade i magtarmkanalen eller urogenitalområdet har associerats med en ökad risk för blödning under behandling med rivaroxaban.

Användning av rivaroxaban är kontraindicerad hos patienter med maligna tumörer med hög blödningsrisk (se avsnitt 4.3).

Patienter med hjärtklaffsprotes

Rivaroxaban bör inte användas för att förebygga tromboemboliska händelser hos patienter som nyligen genomgått kateterburen aortaklaffimplantation (TAVI). Säkerhet och effekt hos Xarelto har inte studerats hos patienter med hjärtklaffsprotes. Det finns därför inga data som stöder att Xarelto ger tillräcklig antikoagulation hos denna patientgrupp. Användning av Xarelto rekommenderas inte hos dessa patienter.

Patienter med antifosfolipidsyndrom

Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK) inräknat rivaroxaban rekommenderas inte till patienter med befintlig eller tidigare trombos som har fått diagnosen antifosfolipidsyndrom. Särskilt hos patienter som är trippelpositiva (för lupus antikoagulans, antikardiolipin-antikroppar och anti-beta 2-glykoprotein I-antikroppar) kan behandling med DOAK vara förknippad med ökad förekomst av nya trombotiska händelser jämfört med behandling med vitamin K-antagonister.

Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI med stentinläggning

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

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

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

Spinal/epiduralanestesi eller punktion

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

behandling med antikoagulantia liksom hos de patienter som kommer att ges antikoagulantia som tromboprofylax. Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av Xarelto 20 mg i dessa situationer. För att minska potentiella risker för blödning i samband med användning av rivaroxaban under neuroaxial spinal/epiduralanestesi eller punktion, bör den farmakokinetiska profilen för rivaroxaban beaktas. Placering eller borttagning av en epiduralkateter eller lumbalpunktion lämpar sig bäst när den antikoagulerande effekten av rivaroxaban är beräknad som låg. Den exakta tidpunkten för att nå tillräckligt låg antikoagulerande effekt för enskild patient är inte känd och ska vägas mot behovet av en diagnostisk procedur.

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

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

Inga data finns tillgängliga avseende inläggning eller avlägsnande av neuraxialkateter hos barn som står på Xarelto. I sådana fall, avbryt behandling med rivaroxaban och överväg kortverkande parenterala antikoagulantia.

Doseringsrekommendationer före och efter invasiva procedurer och kirurgiska ingrepp

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

Äldre

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

Hudreaktioner

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

Information om hjälpämnen

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Omfattningen av interaktioner i den pediatriiska populationen är okänd. Nedanstående interaktionsdata erhållet från vuxna och varningarna i avsnitt 4.4 ska tas med i beräkning för den pediatriiska populationen.

CYP3A4 och P-gp-hämmare

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

Aktiva substanser som kraftigt hämmar endast en av elimineringsvägarna för rivaroxaban, antingen CYP3A4 eller P-gp, förväntas kunna öka plasmakoncentrationen av rivaroxaban i mindre utsträckning. Exempelvis

gav klaritromycin (500 mg två gånger dagligen), ansedd som en kraftig hämmare av CYP3A4 och måttlig hämmare av P-gp, en 1,5-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,4-faldig ökning av C_{max} . Interaktionen med klaritromycin är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

Erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen), som måttligt hämmar CYP3A4 och P-gp, ledde till en 1,3-faldig ökning av genomsnittligt AUC och C_{max} för rivaroxaban. Interaktionen med erytromycin är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant. Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen) till en 1,8-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6-faldig ökning av C_{max} jämfört med patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin till en 2,0-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6-faldig ökning av C_{max} jämfört med patienter med normal njurfunktion. Effekten av erytromycin är additiv till nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Flukonazol (400 mg en gång dagligen), som anses vara en måttlig hämmare av CYP3A4, gav en 1,4-faldig ökning av genomsnittligt AUC och en 1,3-faldig ökning av C_{max} för rivaroxaban. Interaktionen med flukonazol är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

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

Antikoagulantia

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

NSAID/trombocytaggregationshämmare

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

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

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

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

SSRI/SNRI

Liksom med andra antikoagulantia kan en ökad blödningsrisk föreligga vid samtidig användning av SSRI och SNRI på grund av deras rapporterade effekt på trombocyter. Vid samtidig användning i det kliniska programmet för rivaroxaban observerades numeriskt högre incidenser av större allvarlig samt icke-allvarlig kliniskt relevant blödning i alla behandlingsgrupper.

Warfarin

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

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

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

CYP3A4-inducerare

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

Andra samtidigt pågående behandlingar

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

Laboratorieparametrar

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för rivaroxaban har utvärderats i tretton pivotala fas III-studier (se tabell 1).

Totalt 69 608 vuxna patienter i nitton fas III-studier och 488 pediatrika patienter i två fas II-studier och två fas III-studier exponerades för rivaroxaban.

Tabell 1: Antal patienter, total dygnsdos och maximal behandlingstid i vuxna och pediatrika fas III-studier

Indikation	Antal patienter*	Total dygnsdos	Maximal behandlingstid
Förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6 097	10 mg	39 dagar
Förebyggande av VTE hos medicinskt sjuka patienter	3 997	10 mg	39 dagar
Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser	6 790	Dag 1 - 21: 30 mg Dag 22 och framåt: 20 mg Efter minst 6 månader: 10 mg eller 20 mg	21 månader
Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda och barn under 18 år efter initiering av standard-antikoagulationsbehandling	329	Kroppsviktsjusterad dos för att uppnå en exponering likartad den som observeras hos vuxna behandlade för DVT med 20 mg rivaroxaban en gång dagligen	12 månader
Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer	7 750	20 mg	41 månader
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter efter akut koronarsyndrom (AKS)	10 225	5 mg respektive 10 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller acetylsalicylsyra och klopido­grel eller tiklopidin	31 månader
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter med kranskär­lssjukdom /perifer kärlsjukdom	18 244	5 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller enbart 10 mg	47 månader
	3 256**	5 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra	42 månader

* Patienter som fått minst en dos rivaroxaban

** Från VOYAGER PAD-studien

De vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter som fick rivaroxaban var blödning (tabell 2) (se också avsnitt 4.4 och ”Beskrivning av utvalda biverkningar” nedan). De vanligast rapporterade blödningarna var näsblödning (4,5 %) och blödning i mag-tarmkanalen (3,8 %).

Tabell 2: Blödning* och anemi hos patienter exponerade för rivaroxaban i de avslutade vuxna och pediatrika fas III-studierna

Indikation	Blödning av alla slag	Anemi
Förebyggande av VTE hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6,8 % av patienter	5,9 % av patienter
Förebyggande av VTE hos medicinskt sjuka patienter	12,6 % av patienter	2,1 % av patienter
Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser	23 % av patienter	1,6 % av patienter
Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda och barn under 18 år efter initiering av standard-antikoagulationsbehandling	39,5 % av patienter	4,6 % av patienter
Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer	28 per 100 patientår	2,5 per 100 patientår
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter efter AKS	22 per 100 patientår	1,4 per 100 patientår
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter med kranskärslsjukdom /perifer kärlsjukdom	6,7 per 100 patientår	0,15 per 100 patientår**
	8,38 per 100 patientår [#]	0,74 per 100 patientår*** [#]

* Alla blödningshändelser samlas in, rapporteras och bedöms i alla rivaroxabanstudier.

** I COMPASS-studien är anemiincidensen låg på grund av att en selektiv metod att samla in biverkningar användes

*** En selektiv metod att samla in biverkningar användes

Från VOYAGER PAD-studien

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Frekvenserna av biverkningar rapporterade med Xarelto hos vuxna och pediatrika patienter sammanfattas i tabell 3 nedan enligt klassificering av organsystem (i MedDRA) och frekvens.

Frekvenser definieras som:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 3: Alla biverkningar som rapporterats hos vuxna i samband med behandling i fas III-studier eller efter godkännandet för försäljning* samt hos barn i två fas II-studier och två fas III-studier

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				
Anemi (inkl. respektive laboratorieparametrer)	Trombocytos (inkl. förhöjt trombocytvärde) ^A , trombocytopeni			
Immunsystemsjukdomar				
	Allergisk reaktion, allergisk dermatit, angioödem och allergiskt ödem		Anafylaktiska reaktioner inkl. anafylaktisk chock	
Centrala och perifera nervsystemet				
Yrsel, huvudvärk	Cerebral och intrakraniell blödning, synkope			
Ögon				
Blödning från ögat (inkl. konjunktivalblödning)				
Hjärtsjukdomar				
	Takykardi			
Vaskulära sjukdomar				
Hypotoni, hematom				
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar				
Epistaxis, hemoptys			Eosinofil pneumoni	
Magtarmkanalen				
Gingivalblödning, blödning i magtarmkanalen (inkl. rektalblödning), gastrointestinal- och buksmärta, dyspepsi, illamående, konstipation ^A , diarré, kräkning ^A	Muntorrhet			

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar				
Förhöjning av transaminaser	Nedsatt leverfunktion, förhöjt bilirubin, förhöjt alkaliskt fosfatas i blod ^A , förhöjt GGT ^A	Gulsot, förhöjning av konjugerat bilirubin (med eller utan samtidig ALAT-förhöjning), gallstas, hepatit (inkl. hepatocellulär skada)		
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad				
Klåda (inkl. sällsynta fall av generaliserad klåda), hudutslag, ekkymos, kutan och subkutan blödning	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, DRESS- syndrom	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				
Smärta i extremitet ^A	Hemartros	Muskelblödning		Kompartment-syndrom sekundärt till blödning
Njur- och urinvägssjukdomar				
Urogenitala blödningar (inkl. hematuri och menorragi ^B), försämrad njurfunktion (inkl. förhöjning av blodkreatinin, förhöjning av blodurea)				Njursvikt/akut njursvikt sekundärt till blödning tillräcklig för att orsaka hypoperfusion, antikoagulantirelat erad nefropati
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe				
Feber ^A , perifert ödem, minskad allmän kraft och energi (inkl. trötthet, asteni)	Sjukdomskänsla (inkl. malaise)	Lokalt ödem ^A		
Utredningar				
	Förhöjt LDH ^A , förhöjt lipas ^A , förhöjt amylas ^A			
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer				
Blödning efter ingrepp (inkl. postoperativ anemi och sårblödning), kontusion, sårsekret ^A		Vaskulärt pseudoaneurysm ^C		

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

- B: observerad vid behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser som mycket vanlig hos kvinnor <55 år
- C: observerad som mindre vanlig vid förebyggande av aterotrombotiska händelser efter akut koronarsyndrom (efter perkutan koronarintervention)
- * En i förväg specificerad selektiv metod att samla in biverkningar användes i valda fas III-studier. Incidensen av biverkningar ökade inte och inga nya biverkningar identifierades vid analys av dessa studier.

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Pediatrik population

Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE

Säkerhetsbedömningen hos barn och ungdomar är baserad på säkerhetsdata från två fas II-studier och en oblandad aktiv kontroll fas III-studie med pediatrika patienter i åldern från födsel till under 18 år. Säkerhetsresultaten var i allmänhet likartade mellan rivaroxaban och jämförelsemedlet i de olika pediatrika åldersgrupperna. Totalt sett var säkerhetsprofilen hos de 412 barn och ungdomar behandlade med rivaroxaban liknande den som observerats i den vuxna populationen och var konsistent över ålderssubgrupper, även om bedömningen är begränsad av det låga antalet patienter. Hos pediatrika patienter rapporterades huvudvärk, (mycket vanliga, 16,7 %), feber (mycket vanliga, 11,7 %), näsblödning (mycket vanliga, 11,2%), kräkningar (mycket vanliga, 10,7 %), takykardi (vanliga, 1,5 %), förhöjt bilirubin (vanliga, 1,5 %) och förhöjt konjugerat bilirubin (mindre vanliga, 0,7 %) oftare jämfört med vuxna. I överensstämmelse med den vuxna populationen observerades menorragi hos 6,6 % (vanliga) hos kvinnliga ungdomar efter första menstruation. Trombocytopeni vilket även observerats hos den vuxna populationen efter godkännandet för försäljning var vanligt (4,6 %) i de pediatrika kliniska studierna. Biverkningarna hos pediatrika patienter var främst av lindrig till måttlig svårighetsgrad.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Hos vuxna har sällsynta fall av överdosering upp till 1 960 mg rapporterats. Vid överdosering ska patienten observeras noggrant med avseende på blödningskomplikationer eller andra biverkningar (se avsnitt "Åtgärder vid blödning"). Det finns begränsade data tillgängliga för barn. På grund av begränsad absorption förväntas en maximal effekt utan ytterligare ökning av den genomsnittliga exponeringen i plasma uppnås vid supratherapeutiska doser om 50 mg rivaroxaban eller mer hos vuxna, men inga data finns tillgängliga för supratherapeutiska doser hos barn.

Ett specifikt medel för reversering (andexanet alfa) som reverserar den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban finns tillgängligt för vuxna, men har inte fastställts för barn (se produktresumén för andexanet alfa).

Administrering av aktivt kol för att minska absorption kan övervägas vid fall av överdosering av rivaroxaban.

Åtgärder vid blödning

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia, direkta faktor Xa-hämmare, ATC-kod: B01AF01

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamiska effekter

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

Bland patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som fått rivaroxaban för att förebygga stroke och systemisk embolism varierade 5/95-percentilerna för PT (Neoplastin) 1 – 4 timmar efter tablettintag (dvs. vid tidpunkten för maximal effekt) hos patienter som behandlats med 20 mg en gång dagligen från 14 till

40 sekunder och hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som behandlats med 15 mg en gång dagligen från 10 till 50 sekunder. Vid dalnivå (16 – 36 timmar efter tablettintag) varierade 5/95-percentilerna hos patienter som behandlats med 20 mg en gång dagligen från 12 till 26 sekunder och hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som behandlats med 15 mg en gång dagligen från 12 till 26 sekunder.

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

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

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

Pediatrik population

PT (Neoplastin), aPTT, och anti-Xa-analys (med ett kalibrerat kvantitativt test) visar en nära korrelation till plasmakoncentrationer hos barn. Korrelationen mellan anti-Xa till plasmakoncentrationer är linjär med en lutning nära 1. Individuella avvikelser med högre eller lägre anti-Xa-värden jämfört med motsvarande plasmakoncentrationer kan förekomma. Det finns inget behov av rutinövervakning av koagulationsparametrar under klinisk behandling med rivaroxaban. Dock om kliniskt indicerat kan mätning av rivaroxabankoncentrationer göras med kvantitativa anti-faktor Xa-tester i mikrogram/l (se tabell 13 i avsnitt 5.2 för observerade plasmakoncentrationsintervall för rivaroxaban hos barn). Den lägre kvantifieringsgränsen måste beaktas vid användning av anti-Xa-test för kvantifiera plasmakoncentrationer av rivaroxaban hos barn. Inget tröskelvärde för effekt- eller säkerhetshändelser har fastställts.

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

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

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

Rivaroxaban var lika bra som warfarin avseende det kombinerade primära effektmåttet bestående av stroke och systemisk embolism utanför centrala nervsystemet. I per-protokoll-populationen under behandling förekom stroke eller systemisk embolism hos 188 patienter som fått rivaroxaban (1,71% per år) respektive 241 patienter som fått warfarin (2,16% per år) (riskkvot 0,79; 95% konfidensintervall 0,66 – 0,96; p-värde <0,001 för 'non-inferiority'). Bland alla randomiserade patienter som analyserats enligt 'intention-to-treat'-principen, förekom detta hos 269 patienter som fått rivaroxaban (2,12% per år) respektive 306 patienter som fått warfarin (2,42% per år) (riskkvot 0,88; 95% konfidensintervall 0,74 – 1,03; p-värde <0,001 för 'non-inferiority', p-värde =0,117 för 'superiority'). Resultat för sekundära effektmått som testats i hierarkisk ordning i ITT-analysen visas i tabell 4.

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

Incidensen för det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning samt icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) var likartad för bägge behandlingsgrupperna (se tabell 5).

Tabell 4: Effektnesultat från fas III ROCKET AF

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

Tabell 5: Säkerhetsresultat från fas III ROCKET AF

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

a) Säkerhetspopulation, under behandling

* Nominellt signifikant

Utöver fas III-studien ROCKET AF har en efter godkännandet-studie genomförts, XANTUS; en prospektiv, singelarm, icke-interventions, öppen kohortstudie med central adjudicering av händelser såsom allvarlig blödning och tromboemboliska händelser. 6 704 patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer inkluderades i studien för prevention av stroke och icke-centrala nervsystemet (CNS) systemisk embolism i klinisk praxis. Medelvärde för CHADS2-poängen var 1,9 och HAS-BLED-poängen var 2,0 i XANTUS, jämfört med 3,5 respektive 2,8 i ROCKET AF. Allvarliga blödningar förekom med en incidens av 2,1 per 100 patientår. Incidensen av blödning med dödlig utgång var 0,2 per 100 patientår och intrakraniell blödning 0,4 per 100 patientår. Incidensen av stroke eller icke-CNS systemisk embolism var 0,8 per 100 patientår. Dessa observationer i klinisk praxis överensstämmer med säkerhetsprofilen för denna indikation.

I en icke-interventionell studie, som efter godkännandet för försäljning utfördes på över 162 000 patienter från fyra länder, ordinerades rivaroxaban för prevention av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer. Händelsefrekvensen för ischemisk stroke var 0,70 (95 % KI 0,44-1,13) per 100 patientår. Blödning som ledde till sjukhusinläggning uppkom med händelsefrekvenser per 100 patientår på 0,43 (95 % KI 0,31-0,59) för intrakraniell blödning, 1,04 (95 % KI 0,65-1,66) för gastrointestinal blödning, 0,41 (95 % KI 0,31-0,53) för urogenital blödning och 0,40 (95 % KI 0,25-0,65) för andra blödningar.

Patienter som genomgår konvertering

I en prospektiv, randomiserad, öppen, multicenter, explorativ studie med blindad effektmåtsutvärdering (X-VERT) utvärderades 1504 patienter (icke behandlade och tidigare behandlade med orala antikoagulantia) med icke-valvulärt förmaksflimmer planerade för konvertering för att jämföra rivaroxaban med dosjusterad VKA (randomisering 2:1), vid förebyggande av kardiovaskulära händelser. TEE-ledd (1-5 dagars förbehandling)

eller konventionell konvertering (minst 3 veckors förbehandling) användes. Det primära effektmåttet (alla typer av stroke, transitorisk ischemisk attack, systemisk embolism utanför det centrala nervsystemet, hjärtinfarkt och kardiovaskulär död) förekom hos 5 (0,5 %) patienter i rivaroxaban-gruppen (n=978) och hos 5 (1,0 %) patienter i VKA-gruppen (n=492; riskkvot 0,50; 95 % konfidensintervall 0,15-1,73; modifierad intention-to-treat population). Det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) förekom hos 6 (0,6 %) och 4 (0,8 %) av patienterna i rivaroxaban- (n=988) respektive VKA-gruppen (n=499) (riskkvot 0,76; 95 % konfidensintervall 0,21-2,67; säkerhetspopulation). Denna explorativa studie visade att effekten och säkerheten är jämförbar mellan rivaroxaban och VKA-behandlade grupper vid konvertering.

Patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgår PCI med stentläggning

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

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

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

Det primära säkerhetsmåttet, kliniskt signifikanta blödningshändelser, förekom hos 109 (15,7 %), 117 (16,6 %) respektive 167 (24,0 %) patienter i grupp 1, grupp 2 respektive grupp 3 (HR 0,59; 95 % KI 0,47-0,76; p<0,001, respektive HR 0,63; 95 % KI 0,50-0,80; p<0,001). Det sekundära effektmåttet (kombination av kardiovaskulära händelser, kardiovaskulär död, hjärtinfarkt eller stroke) förekom hos 41 (5,9 %), 36 (5,1 %) respektive 36 (5,2 %) patienter i grupp 1, grupp 2 respektive grupp 3. Båda rivaroxaban-behandlingsregimerna visade en signifikant minskning av kliniska signifikanta blödningshändelser jämfört med VKA-behandlingen hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som genomgått PCI med stent. Pioneer AF-PCI-studiens primära syfte var att utreda säkerhet. Data avseende effekt (inklusive tromboemboliska händelser) i denna patientpopulation är begränsade.

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

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

Över 12 800 patienter studerades i fyra randomiserade kontrollerade fas III-studier (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension och Einstein Choice). Dessutom gjordes en på förhand specificerad poolad analys av Einstein DVT- och Einstein PE-studierna. Den sammanlagda kombinerade behandlingstiden i alla studierna var upp till 21 månader.

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

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

I Einstein PE studerades 4 832 patienter med akut LE vid behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE. Behandlingens längd var 3, 6 eller 12 månader och avgjordes av prövaren. Under de första tre veckornas behandling av akut LE gavs 15 mg rivaroxaban två gånger dagligen. Detta följdes av 20 mg rivaroxaban en gång dagligen.

I både Einstein DVT- och Einstein PE-studien, bestod jämförelsebehandlingen av enoxaparin givet i minst 5 dagar i kombination med behandling med vitamin K-antagonist tills PT/INR nådde terapeutiskt intervall

($\geq 2,0$). Behandlingen fortsattes med vitamin K-antagonist som dosjusterades för att bibehålla PT/INR-värdet inom det terapeutiska intervallet 2,0-3,0.

I Einstein Extension studerades 1 197 patienter med DVT eller LE för förebyggande av återkommande DVT och LE. Behandlingstidens längd var ytterligare 6 eller 12 månader hos patienter som hade genomgått 6 till 12 månaders behandling för venös tromboembolism och avgjordes av prövaren. Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfördes med placebo.

Einstein DVT, PE och Extension använde sig av samma på förhand definierade primära och sekundära effektmått. Det primära effektmåttet var symtomatisk återkommande VTE, vilket definierades som kombinationen av återkommande DVT, dödlig eller icke-dödlig LE. Det sekundära effektmåttet definierades som kombinationen av återkommande DVT, icke-dödlig DVT och död av alla orsaker.

I Einstein Choice studerades 3 396 patienter med bekräftad symtomatisk DVT och/eller LE som avslutat 6-12 månaders antikoagulationsbehandling för förebyggande av dödlig LE eller icke-dödlig symtomatisk återkommande DVT eller LE. Patienter med en indikation för fortsatt antikoagulationsbehandling i terapeutisk dos uteslöts ur studien. Behandlingstiden var upp till 12 månader beroende på det individuella randomiseringsdatumet (median: 351 dagar). Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen och rivaroxaban 10 mg en gång dagligen jämfördes med 100 mg acetylsalicylsyra en gång dagligen.

Det primära effektmåttet var symtomatisk återkommande VTE, vilket definierades som kombinationen av återkommande DVT, dödlig eller icke-dödlig LE.

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

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

Tabell 6: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein DVT

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

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

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

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

Einstein PE-studien (se tabell 7) visade att rivaroxaban var likvärdig (non-inferior) med enoxaparin/VKA avseende det primära effektmåttet ($p=0,0026$ (test för non-inferiority); riskkvot: 1,123 (0,749 – 1,684)). Den på förhand specificerade sammantagna kliniska nyttan (primärt effektmått plus större blödning) rapporterades med en riskkvot på 0,849 (95% konfidensintervall: 0,633 – 1,139), nominellt p-värde $p=0,275$). INR-värdena var inom terapeutiskt intervall i genomsnitt 63% av tiden för studiens genomsnittliga behandlingstid på 215 dagar, och 57 %, 62 % och 65 % av tiden i grupperna med en planerad behandlingstid på 3, 6 respektive 12 månader. I gruppen som fick enoxaparin/VKA sågs inget tydligt samband mellan genomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid inom terapeutiskt intervall på 2,0 - 3,0) på centernivå i jämnstora tertiler och incidensen av återkommande VTE (p -värde =0,082 för interaktion). I den högsta tertilen baserat på center var riskkvoten för rivaroxaban jämfört med warfarin 0,642 (95 % konfidensintervall: 0,277 - 1,484).

Incidensen för det primära säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) var något lägre i rivaroxabangruppen (10,3 % (249/2412)) än i enoxaparin/VKA-gruppen (11,4 % (274/2405)). Incidensen av det sekundära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) var lägre i rivaroxabangruppen (1,1% (26/2412)) än i enoxaparin/VKA-gruppen (2,2 % (52/2405)) med en riskkvot på 0,493 (95 % konfidensintervall: 0,308 – 0,789).

Tabell 7: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein PE

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

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

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

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

En på förhand specificerad poolad analys av utfallet av Einstein DVT- och Einstein PE-studierna gjordes (se tabell 8).

Tabell 8: Effekt- och säkerhetsresultat från poolad analys av fas III Einstein DVT och Einstein PE

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

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

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

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

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

I Einstein Extension-studien (se tabell 9) var rivaroxaban överlägsen placebo avseende primära och sekundära effektmått. För det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) sågs en icke-signifikant numeriskt högre incidens för patienter som behandlades med rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med placebo. För det sekundära säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) sågs högre incidens för patienter som behandlades med rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med placebo.

Tabell 9: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein Extension

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

a) Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen

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

I Einstein Choice-studien (se tabell 10) var både rivaroxaban 20 mg och 10 mg överlägsna 100 mg acetylsalicylsyra avseende det primära effektmåttet. Det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) var likartad för patienter behandlade med rivaroxaban 20 mg och 10 mg en gång dagligen jämfört med 100 mg acetylsalicylsyra.

Tabell 10: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein Choice

Studiepopulation	3 396 patienter, fortsatt behandling av återkommande venös tromboembolism		
Behandlingsdos	Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen N=1 107	Rivaroxaban 10 mg en gång dagligen N=1 127	Acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=1 131
Behandlingstid, median [interkvartilintervall]	349 [189-362] dagar	353 [190-362] dagar	350 [186-362] dagar
Symtomatisk återkommande VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symtomatisk återkommande LE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symtomatisk återkommande DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Dödlig LE/död där LE inte kan uteslutas	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symtomatisk återkommande VTE, hjärtinfarkt, stroke eller icke-CNS systemisk embolism	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Allvarlig blödning	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Kliniskt relevant icke-allvarlig blödning	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symtomatisk återkommande VTE eller allvarlig blödning (slutlig klinisk nytta)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* p<0,001(superiority) rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,34 (0,20-0,59)

** p<0,001 (superiority) rivaroxaban 10 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,26 (0,14-0,47)

⁺ Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominellt)

⁺⁺ Rivaroxaban 10 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominellt)

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

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

I en icke-interventionell studie, som efter godkännandet för försäljning utfördes på över 40 000 patienter utan cancer i anamnesen från fyra länder, ordinerades rivaroxaban för behandling eller förebyggande av DVT och LE. Händelsefrekvenserna per 100 patientår för symtomatiska/kliniskt synbara VTE-händelser/tromboemboliska händelser som ledde till sjukhusinläggning varierade mellan 0,64 (95 % KI 0,40-0,97) i Storbritannien och 2,30 (95 % KI 2,11-2,51) i Tyskland. Blödning som ledde till sjukhusinläggning uppkom med händelsefrekvenser per 100 patientår på 0,31 (95 % KI 0,23-0,42) för intrakraniell blödning, 0,89 (95 % KI 0,67-1,17) för gastrointestinal blödning, 0,44 (95 % KI 0,26-0,74) för urogenital blödning och 0,41 (95 % KI 0,31-0,54) för andra blödningar.

Pediatrik population

Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatrika patienter

Sammanlagt 727 barn med bekräftad akut VTE, varav 528 fick rivaroxaban, studerades i 6 oblidade pediatrika multicenterstudier. Kroppsviktsjusterad dosering hos patienter från födsel till under 18 år resulterade i rivaroxabanexponering liknande den som observerats hos vuxna DVT-patienter behandlade med rivaroxaban 20 mg en gång dagligen, vilket bekräftats i fas III-studien (se avsnitt 5.2).

Fas III-studien EINSTEIN Junior var en randomiserad, aktivt kontrollerad, öppen klinisk multicenterstudie med 500 pediatrika patienter (i åldern från födsel till < 18 år) med bekräftad akut VTE. I studien ingick 276 barn i åldern 12 till < 18 år, 101 barn i åldern 6 till < 12 år, 69 barn i åldern 2 till < 6 år och 54 barn i åldern < 2 år.

VTE klassificerades som antingen central venkateter-relaterad VTE (CVC-VTE; 90/335 patienter i rivaroxabangruppen, 37/165 patienter i jämförelsegruppen), cerebral venös sinustrombos (CVST; 74/335 patienter i rivaroxabangruppen, 43/165 patienter i jämförelsegruppen), och övriga inklusive DVT och PE (icke-CVC-VTE; 171/335 i rivaroxabangruppen, 85/165 patienter i jämförelsegruppen). Den vanligaste manifestationen av venös trombos hos barn i åldern 12 till < 18 år var icke-CVC-VTE hos 211 (76,4 %); hos barn åldern 6 till < 12 år och i åldern 2 till < 6 år var CVST hos 48 (47,5 %) respektive 35 (50,7 %) och hos barn i åldern < 2 år var CVC-VTE hos 37 (68,5 %). Det ingick inga barn < 6 månader med CVST i rivaroxabangruppen. 22 av patienterna med CVST hade en CNS-infektion (13 patienter i rivaroxabangruppen och 9 i jämförelsegruppen).

VTE utlöstes av bestående, övergående eller både bestående och övergående riskfaktorer hos 438 (87,6 %) barn.

Patienter fick initial behandling med terapeutiska doser av ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (LMWH) eller fondaparinux i minst 5 dagar, och randomiserades i förhållandet 2:1 till att få antingen kroppsviktsjusterade doser rivaroxaban eller jämförelsegrupp (hepariner, VKA) under studiens huvudsakliga behandlingsperiod på 3 månader (1 månad för barn < 2 år med CVC-VTE). Om det var kliniskt möjligt upprepades den bilddiagnostiska undersökningen som utförts vid baslinjen i slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden. Studiebehandlingen kunde avbrytas vid denna tidpunkt eller, efter prövarens samtycke, fortsätta i upp till totalt 12 månader (för barn < 2 år med CVC-VTE upp till 3 månader).

Det primära effektmåttet var symtomatisk återkommande VTE. Det primära säkerhetsmåttet var allvarlig blödning och kliniskt relevant icke-allvarlig blödning (*clinically relevant non-major bleeding*, CRNMB). Alla effekt- och säkerhetsresultat bedömdes centralt av en oberoende kommitté som var blindade för behandlingen. Effekt- och säkerhetsresultat visas i tabell 11 och 12 nedan.

Återkommande VTE förekom hos 4 av 335 patienter i rivaroxabangruppen och hos 5 av 165 patienter i jämförelsegruppen. Allvarlig blödning och CRNMB rapporterades hos 10 av 329 patienter (3 %) behandlade med rivaroxaban och hos 3 av 162 patienter (1,9 %) som behandlades med jämförelseläkemedel. Klinisk nettofordel (symtomatisk återkommande VTE plus allvarlig blödning) rapporterades hos 4 av 335 patienter i rivaroxabangruppen och hos 7 av 165 patienter i jämförelsegruppen. Normalisering av trombosbördan vid upprepade bilddiagnostik förekom hos 128 av 335 patienter som behandlades med rivaroxaban och hos 43 av

165 patienter i jämförelsegruppen. Dessa resultat var på det hela taget likartade bland åldersgrupper. Det fanns 119 (36,2 %) barn med någon form av behandlingsrelaterad blödning i rivaroxabangruppen och 45 (27,8 %) barn i jämförelsegruppen.

Tabell 11: Effektnesultat i slutet av huvudbehandlingsperioden

Händelse	Rivaroxaban N = 335*	Jämförelse- läkemedel N = 165*
Återkommande VTE (primärt effektmått)	4 (1,2 %, 95 % KI 0,4 %-3,0 %)	5 (3,0 %, 95 % KI 1,2 %-6,6 %)
Symtomatisk återkommande VTE + asymtomatisk försämring vid upprepad bilddiagnostik	5 (1,5 %, 95 % KI 0,6 %-3,4 %)	6 (3,6 %, 95 % KI 1,6 %-7,6 %)
Symtomatisk återkommande VTE + asymtomatisk försämring + ingen förändring vid upprepad bilddiagnostik	21 (6,3 %, 95 % KI 4,0 %-9,2 %)	19 (11,5 %, 95 % KI 7,3 %-17,4 %)
Normalisering vid upprepad bilddiagnostik	128 (38,2 %, 95 % KI 33,0 %-43,5 %)	43 (26,1 %, 95 % KI 19,8 %-33,0 %)
Symtomatisk återkommande VTE + allvarlig blödning (klinisk nettofördel)	4 (1,2 %, 95 % KI 0,4 %-3,0 %)	7 (4,2 %, 95 % KI 2,0 %-8,4 %)
Fatal eller icke-fatal lungemboli	1 (0,3 %, 95 % KI 0,0 %-1,6 %)	1 (0,6 %, 95 % KI 0,0 %-3,1 %)

*FAS = fullständig analysuppsättning (*full analysis set*), alla barn som randomiserats

Tabell 12: Säkerhetsresultat i slutet av huvudbehandlingsperioden

	Rivaroxaban N = 329*	Jämförelse- läkemedel N = 162*)
Allvarlig blödning + CRNMB (primärt säkerhetsmått)	10 (3,0 %, 95 % KI 1,6 %-5,5 %)	3 (1,9 %, 95 % KI 0,5 %-5,3 %)
Allvarlig blödning	0 (0,0 %, 95 % KI 0,0 % 1,1 %)	2 (1,2 %, 95 % KI 0,2 %-4,3 %)
Någon form av behandlingskrävande blödning	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

*SAF = säkerhetsanalysuppsättning (*safety analysis set*), alla barn som randomiserats och som fått minst 1 dos av prövningsläkemedlet

Rivaroxabans effekt- och säkerhetsprofil var i stort sätt likvärdig mellan den pediatrika VTE-populationen och den vuxna DVT/PE-populationen, dock var andelen som fick någon form av blödning högre i pediatrika VTE-populationen i jämförelse med den vuxna DVT/PE-populationen.

Patienter med trippelpositivt antifosfolipidsyndrom av högrisktyp

I en randomiserad, av prövaren sponsrad, öppen multicenterstudie med blindad bedömning av effektmått jämfördes rivaroxaban med warfarin hos patienter med befintlig eller tidigare trombos, som har fått diagnosen antifosfolipidsyndrom och löper hög risk för tromboemboliska händelser (positiva för alla tre antifosfolipidtester: lupus antikoagulans, antikardiolipin-antikroppar och anti- β 2-glykoprotein I-antikroppar). Prövningen avbröts i förtid efter registrering av 120 patienter, till följd av ett överskott av händelser bland patienterna i rivaroxaban-armen. Genomsnittlig uppföljning var 569 dagar. 59 patienter randomiserades till rivaroxaban 20 mg (15 mg för patienter med kreatininclearance (CrCl) < 50 ml/min) och

61 till warfarin (INR 2,0–3,0). Tromboemboliska händelser uppträdde hos 12 % av patienterna som randomiserades till rivaroxaban (4 ischemiska stroke och 3 hjärtinfarkter). Inga händelser rapporterades hos patienterna som randomiserades till warfarin. Större blödningar uppträdde hos 4 patienter (7 %) i rivaroxaban-gruppen och 2 patienter (3 %) i warfarin-gruppen.

Pediatrisk population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Följande information är baserad på data erhållna hos vuxna:

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

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

På grund av minskad absorptionsgrad är den orala biotillgängligheten för 20 mg-tabletten 66% på fastande mage. När rivaroxaban 20 mg tabletter tas tillsammans med föda ökar genomsnittligt AUC med 39% jämfört med tablettintag på fastande mage, vilket indikerar så gott som fullständig absorption och hög oral biotillgänglighet. Xarelto 15 mg och 20 mg ska tas tillsammans med föda (se avsnitt 4.2).

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

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

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

Pediatrisk population

Barn fick rivaroxaban som tablett eller som oral suspension under eller i nära anslutning till matning eller födointag och med en normal portion vätska för att säkerställa pålitlig dosering till barn. Liksom hos vuxna absorberas rivaroxaban snabbt hos barn efter oral administrering i tablettform eller efter administrering i form av granulatformulering till oral suspension. Ingen skillnad i absorptionshastigheten och inte heller i omfattningen av absorption observerades mellan tablettformuleringen och formuleringen granulat till oral suspension. Inga PK-data efter intravenös administrering till barn finns tillgängliga och rivaroxabans absoluta biotillgänglighet hos barn är därmed okänd. En minskning i den relativa biotillgängligheten för högre doser (i mg/kg kroppsvikt) konstaterades, vilket tyder på absorptionsbegränsningar för högre doser, även vid intag tillsammans med mat.

Rivaroxaban 20 mg-tabletter ska tas i samband med matning eller tillsammans med föda (se avsnitt 4.2).

Distribution

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

Pediatrisk population

In vitro-data tyder inte på några relevanta skillnader i rivaroxabans plasmaproteinbindning hos barn i olika åldersgrupper och jämfört med vuxna. Inga PK-data efter intravenös administrering av rivaroxaban till barn finns tillgängliga. V_{ss} beräknad med populationsfarmakokinetisk modellering för barn (åldersintervall 0 till < 18 år) efter oral administrering av rivaroxaban är beroende av kroppsvikt och kan beskrivas med en allometrisk funktion, med ett medelvärde på 113 l för försökspersoner med en kroppsvikt på 82,8 kg.

Metabolism och eliminering

Hos vuxna undergår ca två tredjedelar av tillförd dos rivaroxaban metabolisk nedbrytning, varav hälften därefter elimineras renalt och hälften via faeces. Den sista tredjedelen av tillförd dos utsöndras direkt via njurarna som oförändrad aktiv substans i urinen, huvudsakligen genom aktiv renal sekretion. Rivaroxaban metaboliseras via CYP3A4, CYP2J2 och CYP-oberoende mekanismer. Oxidativ nedbrytning av morfolinondelen och hydrolys av amidbindningarna är de huvudsakliga ställena för biotransformation. Baserat på *in vitro*-undersökningar är rivaroxaban ett substrat för transportproteinerna P-gp (P-glycoprotein) och Bcrp (breast cancer resistance protein). Oförändrat rivaroxaban är den viktigaste föreningen i human plasma utan att några viktigare eller aktiva cirkulerande metaboliter förekommer. Med ett systemiskt clearance på omkring 10 l/h kan rivaroxaban klassificeras som en substans med lågt clearance. Efter intravenös administrering av 1 mg är eliminationshalveringstiden ungefär 4,5 timmar. Efter oral administrering begränsas eliminationen av absorptionshastigheten. Rivaroxaban elimineras från plasma med genomsnittliga halveringstider på 5 till 9 timmar hos unga individer, och med terminala halveringstider på 11 till 13 timmar hos äldre.

Pediatrisk population

Inga metabolismdata specifika för barn finns tillgängliga. Inga PK-data efter intravenös administrering av rivaroxaban till barn finns tillgängliga. Elimination beräknad med populationsfarmakokinetisk modellering hos barn (åldersintervall 0 till < 18 år) efter oral administrering av rivaroxaban är beroende av kroppsvikt och kan beskrivas med en allometrisk funktion, med ett genomsnitt på 8 l/timme för försökspersoner med en kroppsvikt på 82,8 kg. Det geometriska medelvärdet för eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) beräknad med populationsfarmakokinetisk modellering minskar med sjunkande ålder och låg mellan 4,2 timmar hos ungdomar till cirka 3 timmar hos barn i åldern 2-12 år ner till 1,9 respektive 1,6 timmar hos barn i åldern 0,5-< 2 år och yngre.

Särskilda populationer

Kön

Hos vuxna fanns inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik och farmakodynamik mellan manliga och kvinnliga patienter. En explorativ analys visade inte några relevanta skillnader i rivaroxabanexponering mellan pojkar och flickor.

Äldre

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

Olika viktkategorier

Hos vuxna hade extrema kroppsvikter (<50 kg eller >120 kg) endast en liten inverkan på plasmakoncentrationer av rivaroxaban (mindre än 25 %). Ingen dosjustering är nödvändig. Hos barn doseras rivaroxaban baserat på kroppsvikt. En explorativ analys visade ingen relevant effekt av undervikt eller fetma på rivaroxabanexponering hos barn.

Interetniska skillnader

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

En explorativ analys visade inga relevanta interetniska skillnader i rivaroxabanexponering bland japanska, kinesisk eller asiatiska barn utanför Japan och Kina jämfört med respektive totala pediatrika population.

Nedsatt leverfunktion

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

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

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

Inga kliniska data finns tillgängliga för barn med nedsatt leverfunktion.

Nedsatt njurfunktion

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

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

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

Inga kliniska data finns tillgängliga för barn 1 år eller äldre med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet < 50 ml/min/1,73 m²).

Farmakokinetiska data hos patienter

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

För pediatrika patienter med akut VTE som fick kroppsviktsjusterat rivaroxaban som resulterade i en exponering likartad den hos vuxna DVT-patienter som fick 20 mg rivaroxaban en gång dagligen, sammanfattas det geometriska medelvärdet av koncentrationer (90 % intervall) vid provtagningstidsintervallen, vilka ungefärligen motsvarar maximala och minimala koncentrationer under doseringsintervallet, i tabell 13.

Tabell 13: Sammanfattande statistik (geometriskt medelvärde [90 % intervall]) för plasmakoncentrationer av rivaroxaban vid steady state (mikrogram/l) enligt doseringsregim och ålder

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

o.d. = en gång dagligen, b.i.d. = två gånger dagligen, t.i.d. = tre gånger dagligen, n.c. = ej beräknat
Värden under den lägre kvantifieringsgränsen (LLOQ) ersattes med 1/2 LLOQ för den statistiska beräkningen (LLOQ = 0,5 mikrogram/l).

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt har inte fastställts för indikationen förebyggande av stroke och systemisk embolism hos patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer för barn och ungdomar upp till 18 år.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Rivaroxaban undersöktes hos juvenila råttor med en behandlingstid på upp till 3 månader med start 4 dagar postnalt, vilket visade en oberoende dosrelaterad ökning av periinsulär blödning. Inga belägg för målorganspecifik toxicitet sågs.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Laktosmonohydrat
Hypromellos 2910
Natriumlaurilsulfat
Magnesiumstearat

Filmdragering

Makrogol 3350
Hypromellos 2910
Titandioxid (E 171)
Röd järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Krossade tabletter

Krossade Xarelto-tabletter är stabila i vatten och i äppelmos i upp till 4 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong innehållande 10, 14, 28 eller 98 filmdragerade tabletter i PP/Alu folieblister.
Kartonger innehållande 10 x 1 eller 100 x 1 filmdragerade tabletter i PP/Alu perforerat endosblister.
Multipelförpackning innehållande 10 förpackningar om 10 x 1 (100 filmdragerade tabletter) i PP/Alu perforerat endosblister.
Kartonger innehållande 14 filmdragerade tabletter i PVC/PVDC/Alu folieblister.
HDPE-burkar med PP-skruvlock med 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Krossning av tabletter

Xarelto-tabletter kan krossas och suspenderas i 50 ml vatten och administreras via en nasogastrisk sond eller en näringssond efter att sondens placering i magsäcken bekräftats. Sonden ska därefter spolas med vatten. Eftersom rivaroxabanabsorption beror på den aktiva substansens frisättningsställe, administrering av rivaroxaban distalt om magsäcken ska undvikas, eftersom detta kan orsaka reducerad absorption och därmed reducerad exponering för den aktiva substansen. Efter administrering av en krossad 15 mg eller 20 mg rivaroxabantablett ska dosen omedelbart följas av sondmatning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039, EU/1/08/472/049

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30 september 2008
Datum för den senaste förnyelsen: 22 maj 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

Uppträppningsförpackning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xarelto 15 mg filmdragerade tabletter

Xarelto 20 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje 15 mg filmdragerad tablett innehåller 15 mg rivaroxaban.

Varje 20 mg filmdragerad tablett innehåller 20 mg rivaroxaban.

Hjälpämne med känd effekt

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

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

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett (tablett)

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

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

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

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

Kort behandlingstid (minst 3 månader) ska övervägas hos patienter med DVT eller LE utlöst av större övergående riskfaktorer (dvs. nyligen genomgången större operation eller trauma). Längre behandlingstid ska övervägas hos patienter med DVT eller LE utlöst av andra faktorer än större övergående riskfaktorer, DVT eller LE utan utlösande faktorer eller återkommande DVT eller LE.

När förlängd profylax av återkommande DVT och LE är indicerat (efter att minst 6 månaders behandling av DVT eller LE har avslutats) är rekommenderad dos 10 mg en gång dagligen. Hos patienter som anses ha hög risk för DVT eller LE, såsom de med komplicerade komorbiditeter, eller som har utvecklat återkommande DVT eller LE på förlängd profylax med Xarelto 10 mg en gång dagligen, ska Xarelto 20 mg en gång dagligen övervägas.

Behandlingslängden och dosvalet ska anpassas individuellt efter noggrann bedömning av nyttan av behandling jämfört med risken för blödning (se avsnitt 4.4).

	Tidsperiod	Doseringsschema	Total dygnsdos
Behandling och förebyggande av återkommande DVT och LE	Dag 1-21	15 mg två gånger dagligen	30 mg
	Dag 22 och framåt	20 mg en gång dagligen	20 mg
Förebyggande av återkommande DVT och LE	Efter att minst 6 månaders behandling av DVT eller LE har avslutats	10 mg en gång dagligen eller 20 mg en gång dagligen	10 mg eller 20 mg

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

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

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

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

Byte från vitamin K-antagonister (VKA) till Xarelto

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

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

Byte från Xarelto till vitamin K-antagonister (VKA)

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

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

Byte från parenterala antikoagulantia till Xarelto

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

Byte från Xarelto till parenterala antikoagulantia

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

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

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

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

- Vid behandling av DVT, behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE: patienterna ska behandlas med 15 mg två gånger dagligen under de första tre veckorna. Därefter, när den rekommenderade dosen är 20 mg en gång dagligen, bör en sänkning av dosen från 20 mg en gång dagligen till 15 mg en gång dagligen övervägas om patientens risk för blödning bedöms överstiga risken för återkommande DVT och LE. Rekommendationen att använda 15 mg är baserad på farmakokinetisk modellering och har inte studerats kliniskt (se avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2). När den rekommenderade dosen är 10 mg en gång dagligen behövs ingen justering av rekommenderad dos.

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

Nedsatt leverfunktion

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

Äldre

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2)

Kroppsvikt

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2)

Kön

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2)

Pediatrisk population

Xarelto upptrappningsförpackning ska inte användas till barn i åldern 0 till 18 år eftersom den är särskilt utformad för behandling av vuxna patienter och inte är lämplig för användning till pediatriska patienter.

Administreringssätt

Xarelto används för oralt bruk.

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

Krossning av tabletter

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

Den krossade tabletten kan också ges via magsond (se avsnitt 5.2 och 6.6).

4.3 Kontraindikationer

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

Aktiv, kliniskt signifikant blödning.

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

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

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

Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Blödningsrisk

Liksom för andra antikoagulantia bör patienter som tar Xarelto observeras noggrant med avseende på tecken på blödning. Vid tillstånd med ökad blödningsrisk bör Xarelto användas med försiktighet. Administrering av Xarelto bör avbrytas om svår blödning uppstår (se avsnitt 4.9).

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

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

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

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

Nedsatt njurfunktion

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

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

Interaktion med andra läkemedel

Användning av Xarelto hos patienter som erhåller samtidig systemisk behandling med azol-antimykotika (såsom ketokonazol, itraconazol, vorikonazol och posakonazol) eller HIV-proteashämmare (t.ex. ritonavir) rekommenderas inte. Dessa aktiva substanser är kraftiga hämmare av såväl CYP3A4 som P-gp, och kan

därför öka plasmakoncentrationen av rivaroxaban i kliniskt relevant grad (i genomsnitt 2,6-faldig ökning) vilket kan medföra en ökad risk för blödning (se avsnitt 4.5).

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

Andra riskfaktorer för blödning

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

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

Patienter med cancer

Patienter med malign sjukdom kan samtidigt löpa högre risk för blödning och trombos. Den individuella fördelen med antitrombotisk behandling ska vägas mot risken för blödning hos patienter med aktiv cancer beroende på tumörlokalisering, antineoplastisk behandling och sjukdomsstadium. Tumörer lokaliserade i magtarmkanalen eller urogenitalområdet har associerats med en ökad risk för blödning under behandling med rivaroxaban.

Användning av rivaroxaban är kontraindicerad hos patienter med maligna tumörer med hög blödningsrisk (se avsnitt 4.3).

Patienter med hjärtklaffsprotos

Rivaroxaban bör inte användas för att förebygga tromboemboliska händelser hos patienter som nyligen genomgått kateterburen aortaklaffimplantation (TAVI). Säkerhet och effekt hos Xarelto har inte studerats hos patienter med hjärtklaffsprotos. Det finns därför inga data som stödjer att Xarelto ger tillräcklig antikoagulation hos denna patientgrupp. Användning av Xarelto rekommenderas inte hos dessa patienter.

Patienter med antifosfolipidsyndrom

Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK) inräknat rivaroxaban rekommenderas inte till patienter med befintlig eller tidigare trombos som har fått diagnosen antifosfolipidsyndrom. Särskilt hos patienter som är trippelpositiva (för lupus antikoagulant, antikardiolipin-antikroppar och anti-beta 2-glykoprotein I-antikroppar) kan behandling med DOAK vara förknippad med ökad förekomst av nya trombotiska händelser jämfört med behandling med vitamin K-antagonister.

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

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

Spinal/epiduralanestesi eller punktion

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

trombosprofylax. Det finns ingen klinisk erfarenhet av användning av Xarelto 15 mg eller 20 mg i dessa situationer.

För att minska potentiella risker för blödning i samband med användning av rivaroxaban under neuroaxial spinal/epiduralanestesi eller punktion, bör den farmakokinetiska profilen för rivaroxaban beaktas. Placering eller borttagning av en epiduralkateter eller lumbalpunktion lämpar sig bäst när den antikoagulerande effekten av rivaroxaban är beräknad som låg. Den exakta tidpunkten för att nå tillräckligt låg antikoagulerande effekt för enskild patient är inte känd.

För borttagning av en epiduralkateter, baserat på de generella farmakokinetiska egenskaperna, minst 2 halveringstider förlöpa efter den sista administreringen av rivaroxaban d.v.s. minst 18 timmar för yngre patienter och 26 timmar för äldre patienter (se avsnitt 5.2).

Efter att katetern avlägsnats ska det gå minst 6 timmar innan nästa dos rivaroxaban administreras.

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

Doseringsrekommendationer före och efter invasiva procedurer och kirurgiska ingrepp

Om en invasiv procedur eller ett kirurgiskt ingrepp blir nödvändigt ska Xarelto 15 mg/Xarelto 20 mg sättas ut minst 24 timmar innan ingreppet, om så är möjligt och baserat på läkarens kliniska bedömning. Om ingreppet inte kan senareläggas bör den ökade risken för blödning vägas mot behovet av att genomföra ett akut ingrepp.

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

Äldre

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

Hudreaktioner

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

Information om hjälpämnen

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

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

CYP3A4- och P-gp-hämmare

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

Aktiva substanser som kraftigt hämmar endast en av elimineringsvägarna för rivaroxaban, antingen CYP3A4 eller P-gp, förväntas kunna öka plasmakoncentrationen av rivaroxaban i mindre utsträckning. Exempelvis gav klaritromycin (500 mg två gånger dagligen), ansedd som en kraftig hämmare av CYP3A4 och måttlig hämmare av P-gp, en 1,5-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,4-faldig ökning av C_{max} . Interaktionen med klaritromycin är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

Erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen), som måttligt hämmar CYP3A4 och P-gp, ledde till en 1,3-faldig ökning av genomsnittligt AUC och C_{max} för rivaroxaban. Interaktionen med erytromycin är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant. Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen) till en 1,8-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6-faldig ökning av C_{max} jämfört med patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin till en 2,0-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6-faldig ökning av C_{max} jämfört med patienter med normal njurfunktion. Effekten av erytromycin är additiv till nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Flukonazol (400 mg en gång dagligen), som anses vara en måttlig hämmare av CYP3A4, gav en 1,4-faldig ökning av genomsnittligt AUC och en 1,3-faldig ökning av C_{max} för rivaroxaban. Interaktionen med flukonazol är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

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

Antikoagulantia

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

NSAID/trombocytaggregationshämmare

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

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

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

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

SSRI/SNRI

Liksom med andra antikoagulantia kan en ökad blödningsrisk föreligga vid samtidig användning av SSRI och SNRI på grund av deras rapporterade effekt på trombocyter. Vid samtidig användning i det kliniska programmet för rivaroxaban observerades numeriskt högre incidenser av större allvarlig samt icke-allvarlig kliniskt relevant blödning i alla behandlingsgrupper.

Warfarin

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

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

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

Ingen farmakokinetisk interaktion mellan warfarin och rivaroxaban har observerats.

CYP3A4-inducerare

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

Andra samtidigt pågående behandlingar

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

Laboratorieparametrar

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för rivaroxaban har utvärderats i tretton pivotala fas III-studier (se tabell 1).

Totalt 69 608 vuxna patienter i nitton fas III-studier och 488 pediatrika patienter i två fas II-studier och två fas III-studier exponerades för rivaroxaban.

Tabell 1: Antal patienter, total dygnsdos och maximal behandlingstid i vuxna och pediatrika fas III-studier

Indikation	Antal patienter*	Total dygnsdos	Maximal behandlingstid
Förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6 097	10 mg	39 dagar
Förebyggande av VTE hos medicinskt sjuka patienter	3 997	10 mg	39 dagar
Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser	6 790	Dag 1 - 21: 30 mg Dag 22 och framåt: 20 mg Efter minst 6 månader: 10 mg eller 20 mg	21 månader
Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda och barn under 18 år efter initiering av standard-antikoagulationsbehandling	329	Kroppsviktsjusterad dos för att uppnå en exponering likartad den som observeras hos vuxna behandlade för DVT med 20 mg rivaroxaban en gång dagligen	12 månader
Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer	7 750	20 mg	41 månader
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter efter akut koronarsyndrom (AKS)	10 225	5 mg respektive 10 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller acetylsalicylsyra och klopido­grel eller tiklopidin	31 månader
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter med kranskär­lssjukdom /perifer kärlsjukdom	18 244	5 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller enbart 10 mg	47 månader
	3 256**	5 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra	42 månader

* Patienter som fått minst en dos rivaroxaban

** Från VOYAGER PAD-studien

De vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter som fick rivaroxaban var blödning (tabell 2) (se också avsnitt 4.4 och ”Beskrivning av utvalda biverkningar” nedan). De vanligast rapporterade blödningarna var näsblödning (4,5 %) och blödning i mag-tarmkanalen (3,8 %).

Tabell 2: Blödning* och anemi hos patienter exponerade för rivaroxaban i de avslutade vuxna och pediatrika fas III-studierna

Indikation	Blödning av alla slag	Anemi
Förebyggande av VTE hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6,8 % av patienter	5,9 % av patienter
Förebyggande av VTE hos medicinskt sjuka patienter	12,6 % av patienter	2,1 % av patienter
Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser	23 % av patienter	1,6 % av patienter
Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda och barn under 18 år efter initiering av standard-antikoagulationsbehandling	39,5 % av patienter	4,6 % av patienter
Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer	28 per 100 patientår	2,5 per 100 patientår
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter efter AKS	22 per 100 patientår	1,4 per 100 patientår
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter med kranskärslsjukdom /perifer kärlsjukdom	6,7 per 100 patientår	0,15 per 100 patientår**
	8,38 per 100 patientår [#]	0,74 per 100 patientår*** [#]

* Alla blödningshändelser samlas in, rapporteras och bedöms i alla rivaroxabanstudier.

** I COMPASS-studien är anemiincidensen låg på grund av att en selektiv metod att samla in biverkningar användes

*** En selektiv metod att samla in biverkningar användes

Från VOYAGER PAD-studien

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Frekvenserna av biverkningar rapporterade med Xarelto hos vuxna och pediatrika patienter sammanfattas i tabell 3 nedan enligt klassificering av organsystem (i MedDRA) och frekvens.

Frekvenser definieras som:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 3: Alla biverkningar som rapporterats hos vuxna i samband med behandling i fas III-studier eller efter godkännandet för försäljning* samt i två fas II-studier och två fas III-studier hos barn

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				
Anemi (inkl. respektive laboratorieparameter)	Trombocytos (inkl. förhöjt trombocytvärde) ^A , trombocytopeni			
Immunsystemsjukdomar				
	Allergisk reaktion, allergisk dermatit, angioödem och allergiskt ödem		Anafylaktiska reaktioner inkl. anafylaktisk chock	
Centrala och perifera nervsystemet				
Yrsel, huvudvärk	Cerebral och intrakraniell blödning, synkope			
Ögon				
Blödning från ögat (inkl. konjunktival-blödning)				
Hjärtsjukdomar				
	Takykardi			
Vaskulära sjukdomar				
Hypotoni, hematom				
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar				
Epistaxis, hemoptys			Eosinofil pneumoni	
Magtarmkanalen				
Gingivalblödning, blödning i magtarmkanalen (inkl. rektalblödning), gastrointestinal- och buksmärta, dyspepsi, illamående, konstipation ^A , diarré, kräkning ^A	Muntorrhet			
Lever och gallvägar				
Förhöjning av transaminaser	Nedsatt leverfunktion, förhöjt bilirubin, förhöjt alkaliskt fosfat i blod ^A , förhöjt GGT ^A	Gulsot, förhöjning av konjugerat bilirubin (med eller utan samtidig ALAT-förhöjning), gallstas, hepatit (inkl. hepatocellulär skada)		

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad				
Klåda (inkl. sällsynta fall av generaliserad klåda), hudutslag, ekkymos, kutan och subkutan blödning	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, DRESS- syndrom	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				
Smärta i extremitet ^A	Hemartros	Muskelblödning		Kompartmentsyndrom sekundärt till blödning
Njur- och urinvägssjukdomar				
Urogenitala blödningar (inkl. hematuri och menorragi ^B), försämrad njurfunktion (inkl. förhöjning av blodkreatinin, förhöjning av blodurea)				Njursvikt/akut njursvikt sekundärt till blödning tillräcklig för att orsaka hypoperfusion, antikoagulantirelaterad nefropati
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe				
Feber ^A , perifert ödem, minskad allmän kraft och energi (inkl. trötthet, asteni)	Sjukdomskänsla (inkl. malaise)	Lokalt ödem ^A		
Utredningar				
	Förhöjt LDH ^A , förhöjt lipas ^A , förhöjt amylas ^A			
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer				
Blödning efter ingrepp (inkl. postoperativ anemi och sårblödning), kontusion, sårsekret ^A		Vaskulärt pseudoaneurysm ^C		

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

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

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

* En i förväg specificerad selektiv metod att samla in biverkningar användes i valda fas III-studier. Incidensen av biverkningar ökade inte och inga nya biverkningar identifierades vid analys av dessa studier.

Beskrivning av utvalda biverkningar

På grund av den farmakologiska verkningsmekanismen kan användningen av Xarelto medföra en ökad risk för ockult eller overt blödning från vilken vävnad eller vilket organ som helst, vilket kan resultera i posthemorragisk anemi. Tecken, symtom och svårighetsgrad (inkluderande dödlig utgång) varierar beroende på både lokalisering och graden eller omfattningen av blödningen och/eller anemin (se avsnitt 4.9 "Åtgärder vid blödning"). I de kliniska studierna sågs slemhinneblödningar (d.v.s. epistaxis, gingival-, gastrointestinal- och urogenitalblödningar, inklusive onormal vaginal blödning eller kraftigare menstruationsblödning) och anemi mer frekvent under långtidsbehandling med rivaroxaban jämfört med VKA-behandling. I tillägg till

adekvat klinisk uppföljning kan sålunda laboratorietestning av hemoglobin/hematokrit vara av värde för att upptäcka ockult blödning och kvantifiera den kliniska relevansen av overt blödning, om detta bedöms vara lämpligt. Risken för blödningar kan vara förhöjd hos vissa patientgrupper, t.ex. patienter med okontrollerad, allvarlig arteriell hypertoni och/eller med samtidig behandling som påverkar hemostasen (se avsnitt 4.4 "Blödningsrisk"). Menstruationsblödningar kan intensifieras och/eller förlängas. Hemorragiska komplikationer kan yttra sig som svaghet, blekhet, yrsel, huvudvärk eller oförklarlig svullnad, dyspné och oförklarlig chock. I vissa fall, som konsekvens av anemi, har symtom på kardiell ischemi som bröstsmärta eller angina pectoris förekommit. Kända sekundärkomplikationer till svår blödning, som kompartmentsyndrom och njursvikt på grund av hypoperfusion, eller antikoagulantirelaterad nefropati har rapporterats för Xarelto. Risken för en blödning ska därför övervägas vid utvärdering av tillståndet för alla antikoagulerade patienter.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Sällsynta fall av överdosering upp till 1 960 mg har rapporterats. Vid överdosering ska patienten observeras noggrant med avseende på blödningskomplikationer eller andra biverkningar (se avsnittet "Åtgärder vid blödning"). På grund av begränsad absorption förväntas en maximal effekt utan ytterligare ökning av den genomsnittliga exponeringen i plasma uppnås vid supratherapeutiska doser om 50 mg rivaroxaban eller mer. Ett specifikt medel för reversering (andexanet alfa) som reverserar den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban finns tillgängligt (se produktresumén för andexanet alfa).

Administrering av aktivt kol för att minska absorption kan övervägas vid fall av överdosering av rivaroxaban.

Åtgärder vid blödning

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

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia, direkta faktor Xa-hämmare, ATC-kod: B01AF01

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamiska effekter

Dosberoende hämning av faktor Xa-aktivitet har iakttagits hos människa. Protrombintiden (PT) påverkas av rivaroxaban på ett dosberoende sätt och har nära samband med plasmakoncentrationer (r-värde lika med 0,98) om Neoplastin används för analysen. Andra reagens ger andra resultat. PT-avläsningen ska göras i sekunder eftersom INR endast är kalibrerat och validerat för kumariner och inte kan användas för någon annan antikoagulant. Bland patienter som fått rivaroxaban för behandling av DVT och LE och förebyggande av återkommande händelser varierade 5/95-percentilerna för PT (Neoplastin) 2 - 4 timmar efter tablettintag (dvs. vid tidpunkten för maximal effekt) för rivaroxaban 15 mg två gånger dagligen från 17 till 32 sekunder och för rivaroxaban 20 mg en gång dagligen från 15 till 30 sekunder. Vid dalnivå (8 – 16 timmar efter tablettintag) varierade 5/95-percentilerna för 15 mg två gånger dagligen från 14 till 24 sekunder och för 20 mg en gång dagligen (18 – 30 timmar efter tablettintag) från 13 till 20 sekunder. Bland patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer som fått rivaroxaban för att förebygga stroke och systemisk embolism varierade 5/95-percentilerna för PT (Neoplastin) 1 - 4 timmar efter tablettintag (dvs. vid tidpunkten för maximal effekt) hos patienter som behandlats med 20 mg en gång dagligen från 14 till 40 sekunder och hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som behandlats med 15 mg en gång dagligen från 10 till 50 sekunder. Vid dalnivå (16 – 36 timmar efter tablettintag) varierade 5/95-percentilerna hos patienter som behandlats med 20 mg en gång dagligen från 12 till 26 sekunder och hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion som behandlats med 15 mg en gång dagligen från 12 till 26 sekunder.

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

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

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

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

Över 12 800 patienter studerades i fyra randomiserade kontrollerade fas III-studier (Einstein DVT, Einstein PE, Einstein Extension och Einstein Choice). Dessutom gjordes en på förhand specificerad poolad analys av Einstein DVT- och Einstein PE-studierna. Den sammanlagda kombinerade behandlingstiden i alla studierna var upp till 21 månader.

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

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

I Einstein PE studerades 4 832 patienter med akut LE vid behandling av LE och förebyggande av återkommande DVT och LE. Behandlingens längd var 3, 6 eller 12 månader och avgjordes av prövaren. Under de första tre veckornas behandling av akut LE gavs 15 mg rivaroxaban två gånger dagligen. Detta följdes av 20 mg rivaroxaban en gång dagligen.

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

I Einstein Extension studerades 1 197 patienter med DVT eller LE för förebyggande av återkommande DVT och LE. Behandlingstidens längd var ytterligare 6 eller 12 månader hos patienter som hade genomgått 6 till 12 månaders behandling för venös tromboembolism och avgjordes av prövaren. Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfördes med placebo.

Einstein DVT, PE och Extension använde sig av samma på förhand definierade primära och sekundära effektmått. Det primära effektmåttet var symtomatisk återkommande VTE, vilket definierades som kombinationen av återkommande DVT, dödlig eller icke-dödlig LE. Det sekundära effektmåttet definierades som kombinationen av återkommande DVT, icke-dödlig DVT och död av alla orsaker.

I Einstein Choice studerades 3 396 patienter med bekräftad symtomatisk DVT och/eller LE som avslutat 6-12 månaders antikoagulationsbehandling för förebyggande av dödlig LE eller icke-dödlig symtomatisk återkommande DVT eller LE. Patienter med en indikation för fortsatt antikoagulationsbehandling i terapeutisk dos uteslöts ur studien. Behandlingstiden var upp till 12 månader beroende på det individuella randomiseringsdatumet (median: 351 dagar). Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen och rivaroxaban 10 mg en gång dagligen jämfördes med 100 mg acetylsalicylsyra en gång dagligen.

Det primära effektmåttet var symtomatisk återkommande VTE, vilket definierades som kombinationen av återkommande DVT, dödlig eller icke-dödlig LE.

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

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

Tabell 4: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein DVT

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

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

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

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

Einstein PE-studien (se tabell 5) visade att rivaroxaban var likvärdig (non-inferior) med enoxaparin/VKA avseende det primära effektmåttet ($p=0,0026$ (test för non-inferiority); riskkvot: 1,123 (0,749 - 1,684)). Den på förhand specificerade sammantagna kliniska nyttan (primärt effektmått plus större blödning) rapporterades med en riskkvot på 0,849 (95 % konfidensintervall: 0,633 – 1,139), nominellt p-värde $p=0,275$). INR-värdena var inom terapeutiskt intervall i genomsnitt 63 % av tiden för studiens genomsnittliga behandlingstid på 215 dagar, och 57%, 62% och 65% av tiden i grupperna med en planerad behandlingstid på 3, 6 respektive 12 månader. I gruppen som fick enoxaparin/VKA sågs inget tydligt samband mellan genomsnittlig TTR (Time in Target INR Range, tid inom terapeutiskt intervall på 2,0 - 3,0) på centernivå i jämnstora tertiler och incidensen av återkommande VTE (p -värde = 0,082 för interaktion). I den högsta tertilen baserat på center var riskkvoten för rivaroxaban jämfört med warfarin 0,642 (95 % konfidensintervall: 0,277 - 1,484).

Incidensen för det primära säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) var något lägre i rivaroxabangruppen (10,3 % (249/2412)) än i enoxaparin/VKA-gruppen (11,4 % (274/2405)). Incidensen av det sekundära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) var lägre i rivaroxabangruppen (1,1 % (26/2412)) än i enoxaparin/VKA-gruppen (2,2 % (52/2405)) med en riskkvot på 0,493 (95 % konfidensintervall: 0,308 – 0,789).

Tabell 5: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein PE

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

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

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

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

En på förhand specificerad poolad analys av utfallet av Einstein DVT- och Einstein PE-studierna gjordes (se tabell 6).

Tabell 6: Effekt- och säkerhetsresultat från poolad analys av fas III Einstein DVT och Einstein PE

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

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

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

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

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

I Einstein Extension-studien (se tabell 7) var rivaroxaban överlägsen placebo avseende primära och sekundära effektmått. För det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) sågs en icke-signifikant numeriskt högre incidens för patienter som behandlades med rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med placebo. För det sekundära säkerhetsmåttet (allvarlig eller icke-allvarlig kliniskt relevant blödning) sågs högre incidens för patienter som behandlades med rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med placebo.

Tabell 7: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein Extension

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

a) Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen

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

I Einstein Choice-studien (se tabell 8) var både rivaroxaban 20 mg och 10 mg överlägsna 100 mg acetylsalicylsyra avseende det primära effektmåttet. Det primära säkerhetsmåttet (allvarlig blödning) var likartad för patienter behandlade med rivaroxaban 20 mg och 10 mg en gång dagligen jämfört med 100 mg acetylsalicylsyra.

Tabell 8: Effekt- och säkerhetsresultat från fas III Einstein Choice

Studiepopulation	3 396 patienter, fortsatt behandling av återkommande venös tromboembolism		
Behandlingsdos	Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen N=1 107	Rivaroxaban 10 mg en gång dagligen N=1 127	Acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen N=1 131
Behandlingstid, median [interkvartilintervall]	349 [189-362] dagar	353 [190-362] dagar	350 [186-362] dagar
Symtomatisk återkommande VTE	17 (1,5 %)*	13 (1,2 %)**	50 (4,4 %)
Symtomatisk återkommande LE	6 (0,5 %)	6 (0,5 %)	19 (1,7 %)
Symtomatisk återkommande DVT	9 (0,8 %)	8 (0,7 %)	30 (2,7 %)
Dödlig LE/Död där LE inte kan uteslutas	2 (0,2 %)	0	2 (0,2 %)
Symtomatisk återkommande VTE, hjärtinfarkt, stroke eller icke-CNS systemisk embolism	19 (1,7 %)	18 (1,6 %)	56 (5,0 %)
Allvarlig blödning	6 (0,5 %)	5 (0,4 %)	3 (0,3 %)
Kliniskt relevant icke-allvarlig blödning	30 (2,7 %)	22 (2,0 %)	20 (1,8 %)
Symtomatisk återkommande VTE eller allvarlig blödning (slutlig klinisk nytta)	23 (2,1 %) ⁺	17 (1,5 %) ⁺⁺	53 (4,7 %)

* p<0,001(superiority) rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,34 (0,20-0,59)

** p<0,001 (superiority) rivaroxaban 10 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,26 (0,14-0,47)

⁺ Rivaroxaban 20 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,44 (0,27-0,71), p=0,0009 (nominellt)

⁺⁺ Rivaroxaban 10 mg en gång dagligen jämfört med acetylsalicylsyra 100 mg en gång dagligen; riskkvot=0,32 (0,18-0,55), p<0,0001 (nominellt)

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

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

I en icke-interventionell studie, som efter godkännandet för försäljning utfördes på över 40 000 patienter utan cancer i anamnesen från fyra länder, ordinerades rivaroxaban för behandling eller förebyggande av DVT och LE. Händelsefrekvenserna per 100 patientår för symtomatiska/kliniskt synbara VTE-händelser/tromboemboliska händelser som ledde till sjukhusinläggning varierade mellan 0,64 (95 % KI 0,40-0,97) i Storbritannien och 2,30 (95 % KI 2,11-2,51) i Tyskland. Blödning som ledde till sjukhusinläggning uppkom med händelsefrekvenser per 100 patientår på 0,31 (95 % KI 0,23-0,42) för intrakraniell blödning, 0,89 (95 % KI 0,67-1,17) för gastrointestinal blödning, 0,44 (95 % KI 0,26-0,74) för urogenital blödning och 0,41 (95 % KI 0,31-0,54) för andra blödningar.

Patienter med trippelpositivt antifosfolipidsyndrom av högrisktyp

I en randomiserad, av prövaren sponsrad, öppen multicenterstudie med blindad bedömning av effektmått jämfördes rivaroxaban med warfarin hos patienter med befintlig eller tidigare trombos, som har fått diagnosen antifosfolipidsyndrom och löper hög risk för tromboemboliska händelser (positiva för alla tre antifosfolipidtester: lupus antikoagulans, antikardiolipin-antikroppar och anti-beta 2-glykoprotein I-antikroppar). Prövningen avbröts i förtid efter registrering av 120 patienter, till följd av ett överskott av händelser bland patienterna i rivaroxaban-armen. Genomsnittlig uppföljning var 569 dagar. 59 patienter randomiserades till rivaroxaban 20 mg (15 mg för patienter med kreatininclearance (CrCl) < 50 ml/min) och 61 till warfarin (INR 2,0–3,0). Tromboemboliska händelser uppträdde hos 12% av patienterna som randomiserades till rivaroxaban (4 ischemiska stroke och 3 hjärtinfarkter). Inga händelser rapporterades hos patienterna som randomiserades till warfarin. Större blödningar uppträdde hos 4 patienter (7 %) i rivaroxaban-gruppen och 2 patienter (3 %) i warfarin-gruppen.

Pediatrisk population

Xarelto upptrappningsförpackning är särskilt utformad för behandling av vuxna patienter och är inte lämplig för användning till pediatriska patienter.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

På grund av minskad absorptionsgrad är den orala biotillgängligheten för 20 mg-tabletten 66 % på fastande mage. När rivaroxaban 20 mg tabletter tas tillsammans med föda ökar genomsnittligt AUC med 39% jämfört med tablettintag på fastande mage, vilket indikerar så gott som fullständig absorption och hög oral biotillgänglighet. Rivaroxaban 15 mg och 20 mg ska tas tillsammans med föda (se avsnitt 4.2).

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

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

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

Distribution

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

Metabolism och eliminering

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

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

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

Särskilda populationer

Kön

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

Äldre

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

Olika viktkategorier

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

Interetniska skillnader

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

Nedsatt leverfunktion

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

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

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

Nedsatt njurfunktion

Det fanns en ökning av rivaroxabanexponeringen som motsvaras av minskningen i njurfunktion vid bedömning genom mätningar av kreatininclearance. Hos personer med lätt (kreatininclearance 50 - 80 ml/min), måttligt (kreatininclearance 30 - 49 ml/min) och svårt (kreatininclearance 15 - 29 ml/min)

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

På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas rivaroxaban inte vara dialyserbart. Användning hos patienter med kreatininclearance <15 ml/min rekommenderas inte. Rivaroxaban bör användas med försiktighet hos patienter med kreatininclearance 15 - 29 ml/min (se avsnitt 4.4).

Farmakokinetiska data hos patienter

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

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

Pediatrisk population

Xarelto upptrappningsförpackning är särskilt utformad för behandling av vuxna patienter och är inte lämplig för användning till pediatriska patienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa
Kroskarmellosnatrium
Laktosmonohydrat
Hypromellos (2910)
Natriumlaurilsulfat
Magnesiumstearat

Filmdragering
Makrogol (3350)
Hypromellos (2910)
Titandioxid (E 171)
Röd järnoxid (E 172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Krossning av tabletter

Krossade Xarelto-tabletter är stabila i vatten och i äppelmos i upp till 4 timmar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Upptäppningsförpackning för de första fyra veckorna av behandling:
Fickförpackning innehållande 49 filmdragerade tabletter i PP/Aluminium folieblister:
42 filmdragerade tabletter av 15 mg och 7 filmdragerade tabletter av 20 mg.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Krossning av tabletter

Xarelto-tabletter kan krossas och suspenderas i 50 ml vatten och administreras via en administreras via en nasogastrisk sond eller en näringssond efter sondens placering i magsäcken bekräftats. Sonden ska därefter spolras med vatten. Eftersom rivaroxabanabsorption beror på den aktiva substansens frisättningsställe, administrering av rivaroxaban distalt om magsäcken ska undvikas, eftersom det kan orsaka reducerad absorption och därmed reducerad exponering av den aktiva substansen. Efter administrering av en krossad 15 mg eller 20 mg rivaroxabantablett ska dosen omedelbart följas av sondmatning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/472/040

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30 september 2008
Datum för den senaste förnyelsen: 22 maj 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xarelto 1 mg/ml granulat till oral suspension

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Granulatet innehåller 19,7 mg rivaroxaban per gram.

Varje flaska innehåller 51,7 mg rivaroxaban eller 103,4 mg rivaroxaban.

Efter beredning innehåller den orala suspensionen 1 mg rivaroxaban per ml.

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml av den färdigberedda orala suspensionen innehåller 1,8 mg natriumbensoat (E 211), se avsnitt 4.4.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Granulat till oral suspension.

Vitt granulat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av venös tromboembolism (VTE) och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda, spädbarn och småbarn, barn och ungdomar under 18 år efter minst 5 dagars initial parenteral antikoagulationsbehandling.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Dos och administreringsfrekvens fastställs baserat på kroppsvikt (se tabell 1).

Tabell 1: Rekommenderad dos Xarelto hos pediatrika patienter från fullgångna nyfödda (efter minst 10 dagars oral matning och som väger minst 2,6 kg) till barn under 18 år

Kroppsvikt [kg]		Regim Dos rivaroxaban			Total dygnsdos	Lämplig blå spruta
		(1 mg rivaroxaban motsvarar 1 ml av suspensionen)				
Min	Max	En gång dagligen	2 gånger dagligen	3 gånger dagligen		
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 vikt ska övervakas och dosen ses över regelbundet, särskilt för barn under 12 kg. Detta för att säkerställa att en terapeutisk dos bibehålls. Dosjusteringar ska endast utföras om kroppsvikten ändras.

Doseringsfrekvens:

- För behandlingsregimer med dosering en gång dagligen
Doserna ska tas med cirka 24 timmars mellanrum.
- För behandlingsregimer med dosering två gånger dagligen
Doserna ska tas med cirka 12 timmars mellanrum.
- För behandlingsregimer med dosering tre gånger dagligen
Doserna ska tas med cirka 8 timmars mellanrum.

För patienter med en kroppsvikt på minst 2,6 kg till under 30 kg ska endast den orala suspensionen användas. Dela inte Xarelto-tabletter och använd inte Xarelto-tabletter av lägre styrkor i ett försök att få doser till barn med en kroppsvikt på under 30 kg.

För patienter med en kroppsvikt på minst 30 kg kan Xarelto oral suspension eller tabletter av styrkan 15 mg eller 20 mg administreras en gång dagligen.

En blå spruta (oral doseringsspruta) med antingen 1 ml eller 5 ml och 10 ml med adapter medföljer Xarelto oral suspension. För att säkerställa korrekt dosering rekommenderas att den blåa sprutan används enligt följande (se tabell 1):

- 1 ml blå spruta (med 0,1 ml-graderingar) för patienter som väger mindre än 4 kg
- 5 ml blå spruta (med 0,2 ml-graderingar) för patienter som väger 4 kg upp till under 30 kg
- 10 ml blå spruta (med 0,5 ml-graderingar) för patienter som väger 12 kg eller mer.

För patienter som väger från 12 kg till under 30 kg kan antingen 5 ml eller 10 ml blåa sprutor användas.

Det rekommenderas att hälso- och sjukvårdspersonal informerar patienten eller vårdnadshavaren vilken blå spruta som ska användas för att säkerställa att rätt volym administreras.

En bruksanvisning medföljer detta läkemedel.

Behandlingsstart

- *Pediatrika patienter från fullgångna nyfödda till under 6 månader*
Behandling av pediatrika patienter från fullgångna nyfödda till under 6 månaders ålder, födda efter minst 37 fosterveckor och som väger minst 2,6 kg och har matats oralt i minst 10 dagar, ska påbörjas efter minst 5 dagars initial parenteral antikoagulationsbehandling (se avsnitt 4.4 och 5.1). Xarelto doseras baserat på kroppsvikt med formuleringen oral suspension (se tabell 1).
- *Pediatrika patienter från 6 månader ålder till under 18 år*

Behandling av pediatrika patienter från 6 månader till under 18 års ålder ska påbörjas efter minst 5 dagars initial parenteral antikoagulationsbehandling (se avsnitt 5.1). Xarelto doseras baserat på kroppsvikt (se tabell 1).

Behandlingstid

- *Alla barn, utom de som är under 2 år med kateterrelaterad trombos*
Behandlingen ska fortsätta i minst 3 månader. Behandling kan förlängas upp till 12 månader om kliniskt behov föreligger. Det finns inga data tillgängliga från barn som stödjer en dosminskning efter 6 månaders behandling. Nyttariskförhållandet för fortsatt behandling efter 3 månader ska utvärderas på individuell basis där risken för återkommande trombos vägs mot den potentiella blödningsrisken.
- *Barn under 2 år med kateterrelaterad trombos*
Behandlingen ska fortsätta i minst 1 månad. Behandling kan förlängas upp till 3 månader om kliniskt behov föreligger. Nyttariskförhållandet för fortsatt behandling efter 1 månad ska utvärderas på individuell basis där risken för återkommande trombos vägs mot den potentiella blödningsrisken.

Glömda doser

- *Behandlingsregim med dosering en gång dagligen*
Vid dosering en gång dagligen ska en glömd dos tas så snart som möjligt efter att man upptäckt detta, men endast samma dag. Om detta inte är möjligt ska patienten hoppa över dosen och fortsätta med nästa ordinerade dos. Patienten ska inte ta två doser för att kompensera för en glömd dos.
- *Behandlingsregim med dosering två gånger dagligen*
Vid dosering två gånger dagligen ska en glömd morgondos tas så fort man blir varse om det, och den kan tas tillsammans med kvälldosen. En glömd kvälldos ska endast tas samma kväll, patienten ska inte ta två doser nästa morgon.
- *Behandlingsregim med dosering tre gånger dagligen*
Vid dosering tre gånger dagligen ska doseringsschemat med administrering 3 gånger dagligen med cirka 8 timmars mellanrum återupptas vid nästa planerade dos utan att kompensera för den glömda dosen.

Följande dag ska barnet fortsätta med den vanliga regimen med dosering en, två eller tre gånger dagligen.

Byte från parenterala antikoagulantia till Xarelto

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

Byte från Xarelto till parenterala antikoagulantia

Avbryt behandling med Xarelto och ge den första dosen av parenteralt antikoagulantium vid den tidpunkt då nästa dos Xarelto skulle ha tagits.

Byte från vitamin K-antagonister (VKA) till Xarelto

VKA-behandling ska avslutas och behandling med Xarelto påbörjas när internationellt normaliserat ratio (INR) är $\leq 2,5$.

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

Byte från Xarelto till vitamin K-antagonister (VKA)

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

Barn som byter från Xarelto till VKA ska fortsätta med Xarelto i 48 timmar efter den första dosen VKA. Efter 2 dagars samtidig administrering ska ett INR-värde kontrolleras före nästa planerade dos Xarelto. Det

rekommenderas att fortsätta med samtidig administrering av Xarelto och VKA tills INR är $\geq 2,0$. När behandling med Xarelto har avslutats kan INR bestämmas med tillförlitlighet minst 24 timmar efter den sista dosen (se ovan och avsnitt 4.5).

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

- Barn 1 år eller äldre med lätt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet 50 - 80 ml/min/1,73 m²): ingen dosjustering är nödvändig, baserat på data från vuxna och begränsade data från pediatriiska patienter (se avsnitt 5.2).
- Barn 1 år eller äldre med måttligt till kraftigt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet < 50 ml/min/1,73 m²): Xarelto rekommenderas inte eftersom inga kliniska data finns tillgängliga (se avsnitt 4.4).
- Barn under 1 år: njurfunktionen ska endast fastställas med hjälp av serumkreatinin. Xarelto rekommenderas inte till barn under 1 år med serumkreatininvärden över den 97,5:e percentilen (se tabell 2) eftersom inga data finns tillgängliga (se avsnitt 4.4).

Tabell 2: Referensvärden för serumkreatinin hos barn under 1 år (Boer et al, 2010)

Ålder	97,5:e percentilen för kreatinin (µmol/l)	97,5:e percentilen för 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
Vecka 2	46	0,52
Vecka 3	41	0,46
Vecka 4	37	0,42
Månad 2	33	0,37
Månad 3	30	0,34
Månad 4-6	30	0,34
Månad 7-9	30	0,34
Månad 10-12	32	0,36

Nedsatt leverfunktion

Inga kliniska data finns tillgängliga från barn med nedsatt leverfunktion.

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

Kroppsvikt

För barn fastställs dosen baserat på kroppsvikt (se Dosering ovan).

Kön

Ingen dosjustering (se avsnitt 5.2)

Pediatriisk population

Säkerhet och effekt för Xarelto för barn i åldern 0 till 18 år har inte fastställts för indikationer andra än behandling av venös tromboembolism (VTE) och förebyggande av återkommande VTE. Inga eller otillräckliga data finns tillgängliga för andra indikationer (se även avsnitt 5.1). Xarelto rekommenderas därför inte till barn under 18 år vid indikationer andra än behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE.

Administreringssätt

Xarelto används för oralt bruk.

Den orala suspensionen ska tas i samband med matning eller tillsammans med mat (se avsnitt 5.2).

Anvisningar om beredning och administrering av den orala suspensionen finns i avsnitt 6.6.

Den orala suspensionen kan ges via nasogastisk sond eller en näringssond (se avsnitt 5.2 och 6.6).

Varje dos ska omedelbart följas av intag av en normal portion vätska. Denna normala portion kan inkludera vätskevolym som används för matning.

Om patienten omedelbart spottar ut dosen eller kräks inom 30 minuter efter att ha fått dosen ska en ny dos ges. Om patienten kräks mer än 30 minuter efter dosen ska dock dosen inte administreras på nytt och nästa dos tas vid den vanliga tidpunkten.

Om den orala suspensionen inte är omedelbart tillgänglig vid ordination av doser på 15 eller 20 mg rivaroxaban kan dessa erhållas genom att 15 mg eller 20 mg-tabletten krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis före användning och administreras oralt (se avsnitt 5.2 och 6.6).

4.3 Kontraindikationer

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

Aktiv, kliniskt signifikant blödning.

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

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

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

Graviditet och amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Klinisk uppföljning i enlighet med praxis för antikoagulantia-behandling rekommenderas under hela behandlingsperioden.

Dosering av rivaroxaban kan inte med tillförlitlighet fastställas till följande patientgrupper, har inte studerats. Det rekommenderas därför inte till barn under 6 månader som:

- var under 37 fosterveckor vid födseln
- har en kroppsvikt under 2,6 kg, eller
- har matats oralt i mindre än 10 dagar.

Blödningsrisk

Liksom för andra antikoagulantia bör patienter som tar Xarelto observeras noggrant med avseende på tecken på blödning. Vid tillstånd med ökad blödningsrisk bör Xarelto användas med försiktighet. Administrering av Xarelto bör avbrytas om svår blödning uppstår (se avsnitt 4.9).

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

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

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

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

Data för barn med cerebral venös sinustrombos som har en CNS-infektion är begränsade (se avsnitt 5.1). Blödningsrisken bör utvärderas noggrant före och under behandling med rivaroxaban.

Nedsatt njurfunktion

Xarelto rekommenderas inte till barn 1 år eller äldre med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet < 50 ml/min/1,73 m²), eftersom inga kliniska data finns tillgängliga.

Xarelto rekommenderas inte till barn under 1 år med serumkreatininvärden över den 97,5:e percentilen, eftersom inga kliniska data finns tillgängliga.

Interaktion med andra läkemedel

Inga kliniska data finns tillgängliga för barn som fått samtidig systemisk behandling med starka hämmare av såväl CYP 3A4 som P-gp.

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

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

Andra riskfaktorer för blödning

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

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

Patienter med cancer

Patienter med malign sjukdom kan samtidigt löpa högre risk för blödning och trombos. Den individuella fördelen med antitrombotisk behandling ska vägas mot risken för blödning hos patienter med aktiv cancer beroende på tumörlokalisering, antineoplastisk behandling och sjukdomsstadium. Tumörer lokaliserade i

magtarmkanalen eller urogenitalområdet har associerats med en ökad risk för blödning under behandling med rivaroxaban.

Användning av rivaroxaban är kontraindicerad hos patienter med maligna tumörer med hög blödningsrisk (se avsnitt 4.3).

Patienter med hjärtklaffsprotes

Rivaroxaban bör inte användas för att förebygga tromboemboliska händelser hos patienter som nyligen genomgått kateterburen aortaklaffimplantation (TAVI). Säkerhet och effekt hos Xarelto har inte studerats hos patienter med hjärtklaffsprotes. Det finns därför inga data som stöder att detta läkemedel ger tillräcklig antikoagulation hos denna patientgrupp. Användning av Xarelto rekommenderas inte hos dessa patienter.

Patienter med antifosfolipidsyndrom

Direktverkande orala antikoagulantia (DOAK) inräknat rivaroxaban rekommenderas inte till patienter med befintlig eller tidigare trombos som har fått diagnosen antifosfolipidsyndrom. Särskilt hos patienter som är trippelpositiva (för lupus antikoagulans, antikardiolipin-antikroppar och anti-beta 2-glykoprotein I-antikroppar) kan behandling med DOAK vara förknippad med ökad förekomst av nya trombotiska händelser jämfört med behandling med vitamin K-antagonister.

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

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

Spinal/epiduralanestesi eller lumbalpunktion

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

Inga data finns tillgängliga avseende inläggning eller avlägsnande av neuraxialkateter hos barn som står på Xarelto. I sådana fall, avbryt behandling med rivaroxaban och överväg kortverkande parenterala antikoagulantia.

Doseringsrekommendationer före och efter invasiva procedurer och kirurgiska ingrepp

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

Hudreaktioner

Allvarliga hudreaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolis och DRESS-syndrom, har rapporterats i samband med användning av rivaroxaban efter godkännandet för försäljning (se avsnitt 4.8). Störst risk för patienterna att utveckla dessa reaktioner tycks vara i ett tidigt skede av

behandlingen. I de flesta fall har reaktionerna inträffat under de första behandlingsveckorna. Behandling med rivaroxaban bör avbrytas om allvarliga hudutslag uppträder (t.ex. kraftiga utslag som sprider sig, med eller utan blåsbildning), eller vid något annat tecken på överkänslighet i samband med mukosala lesioner.

Information om hjälpämnen

Xarelto granulat till oral suspension innehåller 1,8 mg natriumbensoat (E 211) per ml oral suspension. Natriumbensoat kan öka risken för gulsot (gulaktig hud och ögon) hos nyfödda (upp till 4 veckors ålder). Ökning av bilirubinemi p.g.a. bortträngning (displacement) från albumin, kan öka neonatal gulsot som kan utvecklas till karnikterus (ickekonjugerat bilirubin som ansamlas i hjärnvävnad).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per milliliter, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Omfattningen av interaktioner i den pediatrika populationen är okänd. Nedanstående interaktionsdata erhöles från vuxna. Även varningarna i avsnitt 4.4 ska tas med i beräkning för den pediatrika populationen.

CYP3A4- och P-gp-hämmare

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

Aktiva substanser som kraftigt hämmar endast en av elimineringsvägarna för rivaroxaban, antingen CYP3A4 eller P-gp, förväntas kunna öka plasmakoncentrationen av rivaroxaban i mindre utsträckning. Exempelvis gav klaritromycin (500 mg två gånger dagligen), ansedd som en kraftig hämmare av CYP3A4 och måttlig hämmare av P-gp, en 1,5-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,4-faldig ökning av C_{max} . Interaktionen med klaritromycin är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

Erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen), som måttligt hämmar CYP3A4 och P-gp, ledde till en 1,3-faldig ökning av genomsnittligt AUC och C_{max} för rivaroxaban. Interaktionen med erytromycin är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant. Hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin (500 mg 3 gånger dagligen) till en 1,8-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6-faldig ökning av C_{max} jämfört med patienter med normal njurfunktion. Hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion ledde erytromycin till en 2,0-faldig ökning av genomsnittligt AUC för rivaroxaban och en 1,6-faldig ökning av C_{max} jämfört med patienter med normal njurfunktion. Effekten av erytromycin är additiv till nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4).

Flukonazol (400 mg en gång dagligen), som anses vara en måttlig hämmare av CYP3A4, gav en 1,4-faldig ökning av genomsnittligt AUC och en 1,3-faldig ökning av C_{max} för rivaroxaban. Interaktionen med flukonazol är sannolikt inte kliniskt relevant hos de flesta patienter, men kan hos högriskpatienter potentiellt bli signifikant. (För patienter med nedsatt njurfunktion, se avsnitt 4.4).

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

Antikoagulantia

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

NSAID/trombocytaggregationshämmare

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

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

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

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

SSRI/SNRI

Liksom med andra antikoagulantia kan en ökad blödningsrisk föreligga vid samtidig användning av SSRI och SNRI på grund av deras rapporterade effekt på trombocyter. Vid samtidig användning i det kliniska programmet för rivaroxaban observerades numeriskt högre incidenser av större allvarlig samt icke-allvarlig kliniskt relevant blödning i alla behandlingsgrupper.

Warfarin

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

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

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

Ingen farmakokinetisk interaktion mellan warfarin och rivaroxaban har observerats.

CYP3A4-inducerare

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

Andra samtidigt pågående behandlingar

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

Laboratorieparametrar

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Säkerhet och effekt av Xarelto hos gravida kvinnor har inte fastställts. Djurstudier har visat reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). På grund av den potentiella reproduktionstoxiciteten, risken för

blödning och evidens för att rivaroxaban passerar placenta, är Xarelto kontraindicerat under graviditet (se avsnitt 4.3).

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för rivaroxaban har utvärderats i tretton pivotala fas III-studier (se tabell 3).

Totalt 69 608 vuxna patienter i nitton fas III-studier och 488 pediatrika patienter i två fas II-studier och två fas III-studier exponerades för rivaroxaban.

Tabell 3: Antal patienter, total dygnsdos och maximal behandlingstid i vuxna och pediatrika fas III-studier

Indikation	Antal patienter*	Total dygnsdos	Maximal behandlingstid
Förebyggande av venös tromboembolism (VTE) hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6 097	10 mg	39 dagar
Förebyggande av VTE hos medicinskt sjuka patienter	3 997	10 mg	39 dagar
Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser	6 790	Dag 1 - 21: 30 mg Dag 22 och framåt: 20 mg Efter minst 6 månader: 10 mg eller 20 mg	21 månader
Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda och barn under 18 år efter initiering av standard-antikoagulationsbehandling	329	Kroppsviktsjusterad dos för att uppnå en exponering likartad den som observeras hos vuxna behandlade för DVT med 20 mg rivaroxaban en gång dagligen	12 månader
Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer	7 750	20 mg	41 månader

Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter efter akut koronarsyndrom (AKS)	10 225	5 mg respektive 10 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller acetylsalicylsyra och klopido­grel eller tiklopidin	31 månader
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter med kranskär­lssjukdom /perifer kärlsjukdom	18 244	5 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra eller enbart 10 mg	47 månader
	3 256**	5 mg vid samtidig administrering med acetylsalicylsyra	42 månader

* Patienter som fått minst en dos rivaroxaban

** Från VOYAGER PAD-studien

De vanligast rapporterade biverkningarna hos patienter som fick rivaroxaban var blödning (tabell 4) (se också avsnitt 4.4 och "Beskrivning av utvalda biverkningar" nedan). De vanligast rapporterade blödningarna var näsblödning (4,5 %) och blödning i mag-tarmkanalen (3,8 %).

Tabell 4: Blödning* och anemi hos patienter exponerade för rivaroxaban i de avslutade vuxna och pediatrika fas III-studierna

Indikation	Blödning av alla slag	Anemi
Förebyggande av VTE hos vuxna patienter som genomgår kirurgisk elektiv höft- eller knäledsplastik	6,8 % av patienter	5,9 % av patienter
Förebyggande av VTE hos medicinskt sjuka patienter	12,6 % av patienter	2,1 % av patienter
Behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser	23 % av patienter	1,6 % av patienter
Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos fullgångna nyfödda och barn under 18 år efter initiering av standard-antikoagulationsbehandling	39,5 % av patienter	4,6 % av patienter
Förebyggande av stroke och systemisk embolism hos vuxna patienter med icke-valvulärt förmaksflimmer	28 per 100 patientår	2,5 per 100 patientår
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter efter AKS	22 per 100 patientår	1,4 per 100 patientår
Förebyggande av aterotrombotiska händelser hos patienter med kranskär­lssjukdom /perifer kärlsjukdom	6,7 per 100 patientår	0,15 per 100 patientår**
	8,38 per 100 patientår [#]	0,74 per 100 patientår*** [#]

* Alla blödningshändelser samlas in, rapporteras och bedöms i alla rivaroxabanstudier.

** I COMPASS-studien är anemiincidensen låg på grund av att en selektiv metod att samla in biverkningar användes.

*** En selektiv metod att samla in biverkningar användes

[#] Från VOYAGER PAD-studien

Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Frekvenserna av biverkningar rapporterade med Xarelto hos vuxna och pediatrika patienter sammanfattas i tabell 5 nedan enligt klassificering av organsystem (i MedDRA) och frekvens.

Frekvenser definieras som:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

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

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

Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 5: Alla biverkningar som rapporterats hos vuxna i samband med behandling i fas III-studier eller efter godkännandet för försäljning* samt hos barn i två fas II-studier och två fas III-studier

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				
Anemi (inkl. respektive laborieparametrer)	Trombocytos (inkl. förhöjt trombocytvärde) ^A , trombocytopeni			
Immunsystemsjukdomar				
	Allergisk reaktion, allergisk dermatit, angioödem och allergiskt ödem		Anafylaktiska reaktioner inkl. anafylaktisk chock	
Centrala och perifera nervsystemet				
Yrsel, huvudvärk	Cerebral och intrakraniell blödning, synkope			
Ögon				
Blödning från ögat (inkl. konjunktivalblödning)				
Hjärtsjukdomar				
	Takykardi			
Vaskulära sjukdomar				
Hypotoni, hematom				
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar				
Epistaxis, hemoptys			Eosinofil pneumoni	
Magtarmkanalen				
Gingivalblödning, blödning i magtarmkanalen (inkl. rektalblödning), gastrointestinal- och buksmärta, dyspepsi, illamående, konstitution ^A , diarré, kräkning ^A	Muntorrhet			

Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Lever och gallvägar				
Förhöjning av transaminaser	Nedsatt leverfunktion, förhöjt bilirubin, förhöjt alkaliskt fosfatas i blod ^A , förhöjt GGT ^A	Gulsot, förhöjning av konjugerat bilirubin (med eller utan samtidig ALAT-förhöjning), gallstas, hepatit (inkl. hepatocellulär skada)		
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad				
Klåda (inkl. sällsynta fall av generaliserad klåda), hudutslag, ekkymos, kutan och subkutan blödning	Urtikaria		Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys, DRESS- syndrom	
Muskuloskeletala systemet och bindväv				
Smärta i extremitet ^A	Hemartros	Muskelblödning		Kompartment-syndrom sekundärt till blödning
Njur- och urinvägssjukdomar				
Urogenitala blödningar (inkl. hematuri och menorragi ^B), försämrad njurfunktion (inkl. förhöjning av blodkreatinin, förhöjning av blodurea)				Njursvikt/akut njursvikt sekundärt till blödning tillräcklig för att orsaka hypoperfusion, antikoagulantirelat erad nefropati
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe				
Feber ^A , perifert ödem, minskad allmän kraft och energi (inkl. trötthet, asteni)	Sjukdomskänsla (inkl. malaise)	Lokalt ödem ^A		
Utredningar				
	Förhöjt LDH ^A , förhöjt lipas ^A , förhöjt amylas ^A			
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer				
Blödning efter ingrepp (inkl. postoperativ anemi och sårblödning), kontusion, sårsekret ^A		Vaskulärt pseudoaneurysm ^C		

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

- B: observerad vid behandling av DVT, LE och förebyggande av återkommande händelser som mycket vanlig hos kvinnor <55 år
- C: observerad som mindre vanlig vid förebyggande av aterotrombotiska händelser efter akut koronarsyndrom (efter perkutan koronarintervention)
- * En i förväg specificerad selektiv metod att samla in biverkningar användes i valda fas III-studier. Incidensen av biverkningar ökade inte och inga nya biverkningar identifierades vid analys av dessa studier.

Beskrivning av utvalda biverkningar

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

Pediatrika patienter

Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE

Säkerhetsbedömningen hos barn och ungdomar är baserad på säkerhetsdata från två fas II-studier och en oblandad aktivt kontrollerad fas III-studie med pediatrika patienter i åldern från födsel till under 18 år. Säkerhetsresultaten var i allmänhet likartade mellan rivaroxaban och jämförelsemedlet i de olika pediatrika åldersgrupperna. Totalt sett var säkerhetsprofilen hos de 412 barn och ungdomar behandlade med rivaroxaban liknande den som observerats i den vuxna populationen och var konsistent över ålderssubgrupper, även om bedömningen är begränsad av det låga antalet patienter. Hos pediatrika patienter rapporterades huvudvärk, (mycket vanliga, 16,7 %), feber (mycket vanliga, 11,7 %), näsblödning (mycket vanliga, 11,2%), kräkningar (mycket vanliga, 10,7 %), takykardi (vanliga, 1,5 %), förhöjt bilirubin (vanliga, 1,5 %) och förhöjt konjugerat bilirubin (mindre vanliga, 0,7 %) oftare jämfört med vuxna. I överensstämmelse med den vuxna populationen observerades menorragi hos 6,6 % (vanliga) hos kvinnliga ungdomar efter första menstruation. Trombocytopeni vilket även observerats hos den vuxna populationen efter godkännandet för försäljning var vanligt (4,6 %) i de pediatrika kliniska studierna. Biverkningarna hos pediatrika patienter var främst av lindrig till måttlig svårighetsgrad.

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

4.9 Överdoser

Hos vuxna har sällsynta fall av överdosering upp till 1 960 mg rapporterats. Vid överdosering ska patienten observeras noggrant med avseende på blödningskomplikationer eller andra biverkningar (se avsnittet "Åtgärder vid blödning"). Det finns begränsade data tillgängliga för barn. På grund av begränsad absorption förväntas en maximal effekt utan ytterligare ökning av den genomsnittliga exponeringen i plasma uppnås vid supratherapeutiska doser om 50 mg rivaroxaban eller mer hos vuxna, men inga data finns tillgängliga för supratherapeutiska doser hos barn.

Ett specifikt medel för reversering som reverserar den farmakodynamiska effekten av rivaroxaban har inte fastställts för barn.

Administrering av aktivt kol för att minska absorption kan övervägas vid fall av överdosering av rivaroxaban. På grund av den höga plasmaproteinbindningen förväntas rivaroxaban inte vara dialyserbart.

Åtgärder vid blödning

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

Om blödning inte kan kontrolleras med ovanstående åtgärder ska tillförsel av ett specifikt prokoagulat medel, såsom protrombinkomplexkoncentrat (PCC), aktiverat protrombinkomplexkoncentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa) övervägas. Det finns dock för närvarande mycket begränsad erfarenhet av användning av dessa läkemedel hos vuxna och hos barn som erhåller rivaroxaban (se avsnitt 5.1).

Protaminsulfat och K-vitamin förväntas inte påverka antikoagulationsaktiviteten hos rivaroxaban. Det finns begränsad erfarenhet av tranexamsyra och erfarenhet saknas av aminokapronsyra och aprotinin hos vuxna som erhåller rivaroxaban. Det finns ingen erfarenhet av användning av dessa substanser hos barn som erhåller rivaroxaban. Det finns varken någon vetenskaplig grund för fördelar eller någon erfarenhet av användning av systemisk hemostatika desmopressin hos personer som erhåller rivaroxaban.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antikoagulantia, direkta faktor Xa-hämmare, ATC-kod: B01AF01

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamiska effekter

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

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

I en klinisk farmakologistudie av farmakodynamiken för rivaroxaban på friska, vuxna försökspersoner (n=22), utvärderades effekten av en dos (50 IU/kg) av två olika typer av PCC, en PCC med tre faktorer

(faktor II, IX och X) och en PCC med fyra faktorer (faktor II, VII, IX och X). PCC med tre faktorer minskade medelvärde av Neoplastin PT-värdet med cirka 1,0 sekund inom 30 minuter, jämfört med en minskning på cirka 3,5 sekunder hos PCC med fyra faktorer. I jämförelse hade PCC med tre faktorer totalt en kraftigare och snabbare effekt på förändringarna i den endogena trombingenereringen än PCC med fyra faktorer (se avsnitt 4.9).

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

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

Pediatrisk population

PT (Neoplastin), aPTT, och anti-Xa-analys (med ett kalibrerat kvantitativt test) visar en nära korrelation till plasmakoncentrationer hos barn. Korrelationen mellan anti-Xa till plasmakoncentrationer är linjär med en lutning nära 1. Individuella avvikelser med högre eller lägre anti-Xa-värden jämfört med motsvarande plasmakoncentrationer kan förekomma. Det finns inget behov av rutinövervakning av koagulationsparametrar under klinisk behandling med rivaroxaban. Dock om kliniskt indicerat kan mätning av rivaroxabankoncentrationer göras med kvantitativa anti-faktor Xa-tester i mikrogram/l (se tabell 8 i avsnitt 5.2 för observerade plasmakoncentrationsintervall för rivaroxaban hos barn). Den lägre kvantifieringsgränsen måste beaktas vid användning av anti-Xa-test för kvantifiera plasmakoncentrationer av rivaroxaban hos barn. Inget tröskelvärde för effekt- eller säkerhetshändelser har fastställts.

Klinisk effekt och säkerhet

Behandling av VTE och förebyggande av återkommande VTE hos pediatriska patienter

Sammanlagt 727 barn med bekräftad akut VTE, varav 528 fick rivaroxaban, studerades i 6 oblandade pediatriska multicenterstudier. Kroppsviktsjusterad dosering hos patienter från födsel till under 18 år resulterade i rivaroxabanexponering liknande den som observerats hos vuxna DVT-patienter behandlade med rivaroxaban 20 mg en gång dagligen, vilket bekräftats i fas III-studien (se avsnitt 5.2).

Fas III-studien EINSTEIN Junior var en randomiserad, aktivt kontrollerad, oblandad klinisk multicenterstudie med 500 pediatriska patienter (i åldern från födsel till < 18 år) med bekräftad akut VTE. I studien ingick 276 barn i åldern 12 till < 18 år, 101 barn i åldern 6 till < 12 år, 69 barn i åldern 2 till < 6 år och 54 barn i åldern < 2 år.

VTE klassificerades som antingen central venkateter-relaterad VTE (CVC-VTE; 90/335 patienter i rivaroxabangruppen, 37/165 patienter i jämförelsegruppen), cerebral venös sinustrombos (CVST; 74/335 patienter i rivaroxabangruppen, 43/165 patienter i jämförelsegruppen), och övriga inklusive DVT och PE (icke-CVC-VTE; 171/335 patienter i rivaroxabangruppen, 85/165 patienter i jämförelsegruppen). Den vanligaste manifestationen av venös trombos hos barn i åldern 12 till < 18 år var icke-CVC-VTE hos 211 (76,4 %); hos barn åldern 6 till < 12 år och i åldern 2 till < 6 år var CVST hos 48 (47,5 %) respektive 35 (50,7 %) och hos barn i åldern < 2 år var CVC-VTE hos 37 (68,5 %). Det fanns inga barn < 6 månader med CVST i rivaroxabangruppen. 22 av patienterna med CVST hade en CNS-infektion (13 patienter i rivaroxaban gruppen och 9 i jämförelsegruppen).

VTE utlöstes av bestående, övergående eller både bestående och övergående riskfaktorer hos 438 (87,6 %) barn.

Patienter fick initial behandling med terapeutiska doser av ofraktionerat heparin (UFH), lågmolekylärt heparin (LMWH) eller fondaparinux i minst 5 dagar, och randomiserades i förhållandet 2:1 till att få antingen kroppsviktsjusterade doser rivaroxaban eller jämförelsegrupp (hepariner, VKA) under studiens huvudsakliga behandlingsperiod på 3 månader (1 månad för barn < 2 år med CVC-VTE). Om det var kliniskt möjligt upprepades den bilddiagnostiska undersökningen som utförts vid baslinjen i slutet av den huvudsakliga behandlingsperioden. Studiebehandlingen kunde avbrytas vid denna tidpunkt eller, efter prövarens samtycke, fortsätta i upp till totalt 12 månader (för barn < 2 år med CVC-VTE upp till 3 månader).

Det primära effektmåttet var symtomatisk återkommande VTE. Det primära säkerhetsmåttet var allvarlig blödning och kliniskt relevant icke-allvarlig blödning (*clinically relevant non-major bleeding*, CRNMB). Alla effekt- och säkerhetsresultat bedömdes centralt av en oberoende kommitté som var blindade för behandlingen. Effekt- och säkerhetsresultat visas i tabell 6 och 7 nedan.

Återkommande VTE förekom hos 4 av 335 patienter i rivaroxabangruppen och hos 5 av 165 patienter i jämförelsegruppen. Allvarlig blödning och CRNMB rapporterades hos 10 av 329 patienter (3 %) behandlade med rivaroxaban och hos 3 av 162 patienter (1,9 %) som behandlades med jämförelseläkemedel. Klinisk nettofördel (symtomatisk återkommande VTE plus allvarlig blödning) rapporterades hos 4 av 335 patienter i rivaroxabangruppen och hos 7 av 165 patienter i jämförelsegruppen. Normalisering av trombosbördan vid upprepad bilddiagnostik förekom hos 128 av 335 patienter som behandlades med rivaroxaban och hos 43 av 165 patienter i jämförelsegruppen. Dessa resultat var på det hela taget likartade bland åldersgrupper. Det fanns 119 (36,2 %) barn med någon form av behandlingsrelaterad blödning i rivaroxabangruppen och 45 (27,8 %) barn i jämförelsegruppen.

Tabell 6: Effektergebnat i slutet av huvudbehandlingsperioden

Händelse	Rivaroxaban N = 335*	Jämförelse- läkemedel N = 165*
Återkommande VTE (primärt effektmått)	4 (1,2 %, 95 % KI 0,4 %-3,0 %)	5 (3,0 %, 95 % KI 1,2 %-6,6 %)
Symtomatisk återkommande VTE + asymtomatisk försämring vid upprepad bilddiagnostik	5 (1,5 %, 95 % KI 0,6 %-3,4 %)	6 (3,6 %, 95 % KI 1,6 %-7,6 %)
Symtomatisk återkommande VTE + asymtomatisk försämring + ingen förändring vid upprepad bilddiagnostik	21 (6,3 %, 95 % KI 4,0 %-9,2 %)	19 (11,5 %, 95 % KI 7,3 %-17,4 %)
Normalisering vid upprepad bilddiagnostik	128 (38,2 %, 95 % KI 33,0 %-43,5 %)	43 (26,1 %, 95 % KI 19,8 %-33,0 %)
Symtomatisk återkommande VTE + allvarlig blödning (klinisk nettofördel)	4 (1,2 %, 95 % KI 0,4 %-3,0 %)	7 (4,2 %, 95 % KI 2,0 %-8,4 %)
Fatal eller icke-fatal lungemboli	1 (0,3 %, 95 % KI 0,0 %-1,6 %)	1 (0,6 %, 95 % KI 0,0 %-3,1 %)

*FAS = fullständig analysuppsättning (*full analysis set*), alla barn som randomiserats

Tabell 7: Säkerhetsresultat i slutet av huvudbehandlingsperioden

	Rivaroxaban N = 329*	Jämförelse- läkemedel N = 162*)
Allvarlig blödning + CRNMB (primärt säkerhetsmått)	10 (3,0 %, 95 % KI 1,6 %-5,5 %)	3 (1,9 %, 95 % KI 0,5 %-5,3 %)
Allvarlig blödning	0 (0,0 %, 95 % KI 0,0 % 1,1 %)	2 (1,2 %, 95 % KI 0,2 %-4,3 %)
Någon form av behandlingskrävande blödning	119 (36,2 %)	45 (27,8 %)

*SAF = säkerhetsanalysuppsättning (*safety analysis set*), alla barn som randomiserats och som fått minst 1 dos av prövningsläkemedlet

Rivaroxabans effekt- och säkerhetsprofil var i stort sätt likvärdig mellan den pediatrika VTE-populationen och den vuxna DVT/PE-populationen, dock var andelen som fick någon form av blödning högre i pediatrika VTE-populationen i jämförelse med den vuxna DVT/PE-populationen.

Förebyggande av tromboemboliska händelser hos pediatrika patienter med medfödd hjärtsjukdom efter Fontanoperation

Effekt och säkerhet för rivaroxaban som trombosprofylax hos 110 pediatrika patienter med medfödd hjärtsjukdom som genomgått Fontanoperation inom 4 månader före inskrivning utvärderades i en prospektiv, öppen studie (UNIVERSE) i två delar (del B med aktivt jämförelsemedel) där rivaroxaban jämfördes med acetylsalicylsyra som trombosprofylax i 12 månader hos barn i åldern 2 till 8 år med enkammarhjärta och genomgången Fontanoperation. Patienterna fick antingen kroppsviktanpassade doser rivaroxaban ($n = 76$), med exponeringar motsvarande dosen till vuxna på 10 mg per dag) eller acetylsalicylsyra ($n = 34$), cirka 5 mg/kg). Doserna som undersöktes i UNIVERSE som trombosprofylax var därmed lägre och går inte att härleda från den godkända pediatrika dosen för behandling av VTE.

Få tromboemboliska händelser observerades i UNIVERSE-studien (1 [1,6 %] i gruppen som fick rivaroxaban jämfört med 3 [8,8 %] i gruppen som fick acetylsalicylsyra) och antalet blödningshändelser var liknande mellan studiegrupperna med 5 (7,8 %) kliniskt relevanta blödningshändelser (inklusive 1 kraftig blödning) i gruppen som fick rivaroxaban jämfört med 3 (8,8 %, av vilka inga var en kraftig blödning) i gruppen som fick acetylsalicylsyra.

Patienter med trippelpositivt antifosfolipidsyndrom av högrisktyp

I en randomiserad, av prövaren sponsrad, öppen multicenterstudie med blindad bedömning av effektmått jämfördes rivaroxaban med warfarin hos patienter med befintlig eller tidigare trombos, som har fått diagnosen antifosfolipidsyndrom och löper hög risk för tromboemboliska händelser (positiva för alla tre antifosfolipidtester: lupus antikoagulans, antikardiolipin-antikroppar och anti-beta 2-glykoprotein I-antikroppar). Prövningen avbröts i förtid efter registrering av 120 patienter, till följd av ett överskott av händelser bland patienterna i rivaroxaban-armen. Genomsnittlig uppföljning var 569 dagar. 59 patienter randomiserades till rivaroxaban 20 mg (15 mg för patienter med kreatininclearance (CrCl) < 50 ml/min) och 61 till warfarin (INR 2,0–3,0). Tromboemboliska händelser uppträdde hos 12 % av patienterna som randomiserades till rivaroxaban (4 ischemiska stroke och 3 hjärtinfarkter). Inga händelser rapporterades hos patienterna som randomiserades till warfarin. Större blödningshändelser uppträdde hos 4 patienter (7 %) i rivaroxaban-gruppen och 2 patienter (3 %) i warfarin-gruppen.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Följande information är baserad på data erhållna hos vuxna:

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

Den orala absorptionen av rivaroxaban är nästan fullständig och den orala biotillgängligheten är hög (80-100%) för en dos på en tablett á 2,5 mg och 10 mg, oavsett om dosen intas på fastande mage eller i samband med föda.

På grund av minskad absorptionsgrad är den orala biotillgängligheten för 20 mg-tabletten 66% på fastande mage. När rivaroxaban 20 mg tabletter tas tillsammans med föda ökar genomsnittligt AUC med 39% jämfört med tablettintag på fastande mage, vilket indikerar så gott som fullständig absorption och hög oral biotillgänglighet.

Rivaroxabans farmakokinetik är på fastande mage i det närmaste linjär upp till 15 mg en gång dagligen. Vid intag tillsammans med föda uppvisar rivaroxaban 10 mg, 15 mg och 20 mg dosproportionalitet. Vid högre doser av rivaroxaban ses en upplösningsbegränsad absorption med minskad biotillgänglighet och minskad absorptionshastighet vid ökad dos. Bioekvivalens visades mellan formuleringen granulat till oral suspension och den marknadsförda tabletten i dosen 10 mg i fastande tillstånd samt för dosen 20 mg i icke-fastande tillstånd.

Variabiliteten i farmakokinetiken för rivaroxaban är måttlig med en interindividuell variabilitet (CV%) som sträcker sig från 30 % till 40 %.

Absorptionen av rivaroxaban är beroende av platsen för dess frisättning i mag-tarmkanalen. En minskning på 29 % och 56 % av AUC och C_{max} jämfört med tablett rapporterades när rivaroxabangranulat frisattes i den proximala tunntarmen. Exponeringen minskar ytterligare när rivaroxaban frisätts i den distala tunntarmen

eller colon ascendens. Administrering av rivaroxaban distalt om magsäcken bör således undvikas eftersom det kan leda till nedsatt absorption och tillhörande rivaroxabanexponering.

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

Pediatrisk population

Barn fick rivaroxaban som en tablett eller som oral suspension under eller i nära anslutning till matning eller födointag och med en normal portion vätska för att säkerställa pålitlig dosering till barn. Liksom hos vuxna absorberas rivaroxaban snabbt hos barn efter oral administrering i tablettform eller efter administrering i form av granulatformulering till oral suspension. Ingen skillnad i absorptionshastigheten och inte heller i omfattningen av absorption observerades mellan tablettformuleringen och formuleringen granulat till oral suspension. Inga PK-data efter intravenös administrering till barn finns tillgängliga och rivaroxabans absoluta biotillgänglighet hos barn är därmed okänd. En minskning i den relativa biotillgängligheten för högre doser (i mg/kg kroppsvikt) konstaterades, vilket tyder på absorptionsbegränsningar för högre doser, även vid intag tillsammans med mat.

Rivaroxaban oral suspension ska tas i samband med matning eller tillsammans med föda (se avsnitt 4.2).

Distribution

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

Pediatrisk population

In vitro-data tyder inte på några relevanta skillnader i rivaroxabans plasmaproteinbindning hos barn i olika åldersgrupper och jämfört med vuxna. Inga PK-data efter intravenös administrering av rivaroxaban till barn finns tillgängliga. V_{ss} beräknad med populationsfarmakokinetisk modellering för barn (åldersintervall 0 till < 18 år) efter oral administrering av rivaroxaban är beroende av kroppsvikt och kan beskrivas med en allometrisk funktion, med ett medelvärde på 113 l för försökspersoner med en kroppsvikt på 82,8 kg.

Metabolism och eliminering

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

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

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

Pediatrisk population

Inga metabolismsdata specifika för barn finns tillgängliga. Inga PK-data efter intravenös administrering av rivaroxaban till barn finns tillgängliga. Eliminering beräknad med populationsfarmakokinetisk modellering hos barn (åldersintervall 0 till < 18 år) efter oral administrering av rivaroxaban är beroende av kroppsvikt och kan beskrivas med en allometrisk funktion, med ett genomsnitt på 8 l/timme för försökspersoner med en kroppsvikt på 82,8 kg. Det geometriska medelvärdet för eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) beräknad med populationsfarmakokinetisk modellering minskar med sjunkande ålder och låg mellan 4,2 timmar hos ungdomar till cirka 3 timmar hos barn i åldern 2-12 år ner till 1,9 respektive 1,6 timmar hos barn i åldern 0,5-< 2 år och yngre.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

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

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

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

Nedsatt njurfunktion

Inga kliniska data finns tillgängliga för barn 1 år eller äldre med måttligt till svårt nedsatt njurfunktion (glomerulär filtrationshastighet $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$) eller hos barn under 1 år med serumkreatininvärden över den 97,5:e percentilen (se avsnitt 4.4).

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

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

Kön

Hos vuxna fanns inga kliniskt relevanta skillnader i farmakokinetik och farmakodynamik mellan manliga och kvinnliga patienter. En explorativ analys visade inte några relevanta skillnader i rivaroxabanexponering mellan pojkar och flickor.

Olika viktkategorier

Hos vuxna hade extrema kroppsvikter ($< 50 \text{ kg}$ eller $> 120 \text{ kg}$) endast en liten inverkan på plasmakoncentrationer av rivaroxaban (mindre än 25 %). Ingen dosjustering är nödvändig.

Hos barn doseras rivaroxaban baserat på kroppsvikt. En explorativ analys visade ingen relevant effekt av undervikt eller fetma på rivaroxabanexponering hos barn.

Interetniska skillnader

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

En explorativ analys visade inga relevanta interetniska skillnader i rivaroxabanexponering bland japanska, kinesisk eller asiatiska barn utanför Japan och Kina jämfört med respektive totala pediatriiska population.

Farmakokinetiska data hos patienter

För pediatriiska patienter med akut VTE som fick kroppsviktsjusterat rivaroxaban som resulterade i en exponering likartad den hos vuxna DVT-patienter som fick 20 mg rivaroxaban en gång dagligen, sammanfattas det geometriska medelvärde av koncentrationer (90 % intervall) vid provtagningstidsintervallen, vilka ungefärligen motsvarar maximala och minimala koncentrationer under doseringsintervallet, i tabell 8.

Tabell 8 Sammanfattande statistik (geometriskt medelvärde [90 % intervall]) för plasmakoncentrationer av rivaroxaban vid steady state (mikrogram/l) enligt doseringsregim och ålder

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

o.d. = en gång dagligen, b.i.d. = två gånger dagligen, t.i.d. = tre gånger dagligen, n.c. = ej beräknat
Värden under den lägre kvantifieringsgränsen (LLOQ) ersattes med 1/2 LLOQ för den statistiska beräkningen (LLOQ = 0,5 mikrogram/l).

Farmakokinetiskt/farmakodynamiskt förhållande

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

Rivaroxaban undersöktes hos juvenila råttor med en behandlingstid på upp till 3 månader med start 4 dagar postnalt vilket visade en oberoende dosrelaterad ökning av periinsulär blödning. Inga belägg för målorganspecifik toxicitet sågs.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfri citronsyra (E 339)

Hypromellos

Mannitol (E 421)

Mikrokristallin cellulosa och karmellosnatrium

Natriumbensoat (E 211)

Sukralos (E 955)

Xantangummi (E 415)

Smakämne sött och gräddigt: smakämne, maltodextrin (majs), propylenglykol (E 1520) och akaciagummi (E 414)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

Efter beredning är suspensionen stabil i 14 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

Får inte frysas.

Förvaras upprätt efter beredning.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Xarelto 1 mg/ml granulat till oral suspension är förpackat i en kartong innehållande:

- För barn som väger **mindre än 4 kg**:
- 2,625 g granulat, motsvarande 51,7 mg rivaroxaban, i en brun glasflaska, för beredning i 50 ml vatten, försluten med ett barnskyddande skruvlock
- 2 blåa sprutor 1 ml med 0,1 ml graderingsstreck
- 1 flaskadapter och blåa sprutor
- 1 50 ml-spruta för vatten med 1 ml graderingsstreck

eller

- För barn som väger **4 kg eller mer**:
- 5,25 g granulat, motsvarande 103,4 mg rivaroxaban, i en brun glasflaska, för beredning i 100 ml vatten, försluten med ett barnskyddande skruvlock
- 2 blåa sprutor 5 ml med 0,2 ml graderingsstreck
- 2 blåa sprutor 10 ml med 0,5 ml graderingsstreck
- 1 flaskadapter och blåa sprutor
- 1 spruta 100 ml-spruta för vatten med 2 ml graderingsstreck.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Suspension

Före administrering suspenderas granulatet till en homogen suspension med icke-kolsyrat vatten till en slutgiltig koncentration på 1 mg per ml.

Mängd vatten som ska användas är:

- 50 ml för flaskan innehållande 2,625 g granulat (51,7 mg rivaroxaban), vilket ger en total volym på 51,7 ml efter beredning
- 100 ml för flaskan innehållande 5,25 g granulat (103,4 mg rivaroxaban), vilket ger en total volym på 103,4 ml efter beredning

Flaskan ska skakas i 60 sekunder efter beredning och i 10 sekunder före varje användning.

Efter beredning har suspensionen en vit till benvit färg.

För dosadministrering efter beredning finns de blåa sprutorna (1ml, 5ml och 10 ml) tillgängliga (se sektion 4.2, tabell 1).

Fullständig information om beredning och administrering av den orala suspensionen finns i bruksanvisningen som medföljer läkemedlet eller i en utbildningsfilm som kan nås via QR-koden som finns på patientkortet som bipackas läkemedlet.

Suspensionen kan ges genom en nasogastrisk sond eller näringssond. Sondens placering i magsäcken ska bekräftats före administrering av Xarelto. Eftersom rivaroxabanabsorption beror på den aktiva substansens frisättningsställe, administrering av rivaroxaban distalt om magsäcken ska undvikas, eftersom detta kan orsaka reducerad absorption och därmed reducerad exponering av den aktiva substansen. Efter administrering ska sonden spolas med vatten. Detta ska omedelbart följas av sondmatning.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/472/050-051

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30 september 2008

Datum för den senaste förnyelsen: 22 maj 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

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

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Italien

Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel skall namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDEL

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
 - när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.
- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) ska innan lansering tillhandahålla ett utbildningspaket riktat till alla läkare som förväntas förskriva/använda Xarelto. Utbildningspaketet är avsett att öka medvetenheten om den potentiella risken för blödning under behandling med Xarelto och tillhandahålla vägledning för hur denna risk kan hanteras.

Utbildningspaketet till läkaren bör innehålla:

- Produktresumé
- Förskrivarinformation
- Patientkort
- Patientkort (Xarelto granulat till oral suspension)

MAH måste komma överens med nationell kompetent myndighet i varje medlemsstat om innehållet och utformningen av förskrivarinformationen, tillsammans med en kommunikationsplan, innan utbildningspaketet distribueras.

Förskrivarinformationen bör innehålla följande nyckelbudskap om säkerhet:

- Uppgifter om vilka patientgrupper som har en högre risk för blödning
- Rekommendationer avseende dosreduktion hos riskgrupper
- Råd avseende byte från eller till behandling med rivaroxaban
- Behovet av att ta 15 mg och 20 mg-tabletterna tillsammans med mat
- Hantering av överdosering
- Användning av koagulationstester och hur dessa tolkas
- Att alla patienter ska ges råd om:
 - Tecken eller symtom på blödning och när man bör söka vård
 - Vikten av följsamhet till behandlingen
 - Behovet av att ta 15 mg och 20 mg-tabletterna tillsammans med mat
 - Nödvändigheten av att alltid bära patientkortet, som finns i varje läkemedelsförpackning, med sig
 - Behovet av att informera vårdpersonal om att de använder rivaroxaban vid behov av kirurgi eller andra ingrepp
- Att alla föräldrar/vårdnadshavare till pediatrika patienter, och alla pediatrika patienter som administrerar Xarelto-granulat till oral suspension bör få råd om:
 - beredning och dosering av den orala suspensionen

Innehavaren av godkännandet för försäljning (MAH) ska också tillhandahålla ett patientkort i varje läkemedelsförpackning. Texten på kortet återges i bilaga III.

För att säkerställa korrekt beredning och hantering av Xarelto granulat till oral suspension, kommer en utbildningsvideo för vårdnadshavare/föräldrar att göras tillgänglig av MAH elektroniskt på företagets webbsidor (enligt landets lokala krav). MAH ska skicka information till potentiella förskrivare i linje med den kommunikationsplan som överenskommits med den nationella myndigheten och som beskriver var utbildningsvideon finns, behovet av utbildning och dokumentationen för utbildningen.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG FÖR 2,5 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 2,5 mg filmdragerade tabletter
rivaroxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg rivaroxaban.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

14 filmdragerade tabletter
20 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
30 filmdragerade tabletter
56 filmdragerade tabletter
60 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter
168 filmdragerade tabletter
196 filmdragerade tabletter
10 x 1 filmdragerade tabletter
100 x 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINSTRERINGSSÄTT OCH ADMINSTRERINGSGVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/472/025	14 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/026	28 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/027	56 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/028	60 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/029	98 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/030	168 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/031	196 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/032	10 x 1 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/033	100 x 1 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/035	30 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/041	20 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/047	14 filmdragerade tabletter	(PVC/PVDC/Aluminiumfolieblister)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Xarelto 2,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG I MULTIFÖRPACKNING (MED BLUE BOX) FÖR 2,5 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 2,5 mg filmdragerade tabletter
rivaroxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg rivaroxaban.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Multiförpackning: 100 (10 förpackning om 10 x 1) filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/472/034 100 filmdragerade tabletter (10 x 10 x 1) (multipelförpackning)
(PP/Aluminiumfolieblister)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Xarelto 2,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG I MULTIPLEFÖRPACKNING (UTAN BLUE BOX) FÖR 2,5 MG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xarelto 2,5 mg filmdragerade tabletter
rivaroxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg rivaroxaban.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

10 x 1 filmdragerade tabletter.
Del av multipelförpackning, får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGRÖRLEK

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/472/034 100 filmdragerade tabletter (10 x 10 x 1) (multipelförpackning)
(PP/Aluminiumfolieblister)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Xarelto 2,5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**ENDOSBLISTER (10 X 1 TABLETTER) FÖR 2,5 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 2,5 mg tabletter
rivaroxaban

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN)

Bayer (logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER MED 10 TABLETTER FÖR 2,5 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 2,5 mg tabletter
rivaroxaban

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer (logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER MED 14 TABLETTER FÖR 2,5 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 2,5 mg tabletter
rivaroxaban

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer (logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön

sol som symbol

måne som symbol

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERKARTONG OCH MÄRKNING FÖR HDPE-BURKAR FÖR 2,5 MG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xarelto 2,5 mg filmdragerade tabletter
rivaroxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 2,5 mg rivaroxaban.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

100 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH
RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg. dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/472/046 100 filmdragerade tabletter (HDPE-burk)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel. (endast för märkning på burken, gäller ej ytterkartong)

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Xarelto 2,5 mg (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)
SN (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)
NN (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG FÖR 10 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 10 mg filmdragerade tabletter
rivaroxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg rivaroxaban.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

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

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/472/001	5 filmdragerade tabletter	(PVC/PVDC/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/002	10 filmdragerade tabletter	(PVC/PVDC/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/003	30 filmdragerade tabletter	(PVC/PVDC/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/004	100 x 1 filmdragerade tabletter	(PVC/PVDC/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/005	5 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/006	10 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/007	30 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/008	100 x 1 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/009	10 x 1 filmdragerade tabletter	(PVC/PVDC/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/010	10 x 1 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/042	14 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/043	28 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/044	98 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Xarelto 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG TILL MULTIPELFÖRPACKNING (MED BLUE BOX) FÖR 10 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 10 mg filmdragerade tabletter
rivaroxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg rivaroxaban.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Multipelförpackning: 100 (10 förpackningar om 10 x 1) filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/472/022 100 filmdragerade tabletter (10 x 10 x 1) (multipelförpackning)
(PP/Aluminiumfolieblister)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Xarelto 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG I MULTIPLEFÖRPACKNING (UTAN BLUE BOX) FÖR 10 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 10 mg filmdragerade tabletter
rivaroxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg rivaroxaban.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

10 x 1 filmdragerade tabletter.
Del av multipelförpackning, får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGRÖRLEK

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/472/022 100 filmdragerade tabletter (10 x 10 x 1) (multipelförpackning)
(PP/Aluminiumfolieblister)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Xarelto 10 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER MED 10 TABLETTER FÖR 10 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 10 mg tabletter
rivaroxaban

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer (logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER MED 14 TABLETTER FÖR 10 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 10 mg tabletter
rivaroxaban

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer (logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERKARTONG OCH MÄRKNING FÖR HDPE-BURKAR FÖR 10 MG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xarelto 10 mg filmdragerade tabletter
rivaroxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 10 mg rivaroxaban.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

100 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH
RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/472/045 100 filmdragerade tabletter (HDPE-burk)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel. (endast för märkning på burken, gäller ej ytterkartong)

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Xarelto 10 mg (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)
SN (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)
NN (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG FÖR 15 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 15 mg filmdragerade tabletter
rivaroxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 15 mg rivaroxaban.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

10 filmdragerade tabletter
14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
42 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter
10 x 1 filmdragerade tabletter
100 x 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/472/011	14 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/012	28 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/013	42 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/014	98 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/015	10 x 1 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/016	100 x 1 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/038	10 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/048	14 filmdragerade tabletter	(PVC/PVDC/Aluminiumfolieblister)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Xarelto 15 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG TILL MULTIPELFÖRPACKNING (MED BLUE BOX) FÖR 15 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 15 mg filmdragerade tabletter
rivaroxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 15 mg rivaroxaban.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Multipelförpackning: 100 (10 förpackningar om 10 x 1) filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/472/023 100 filmdragerade tabletter (10 x 10 x 1) (multipelförpackning)
(PP/Aluminiumfolieblister)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Xarelto 15 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG I MULTIPLEFÖRPACKNING (UTAN BLUE BOX) FÖR 15 MG****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Xarelto 15 mg filmdragerade tabletter
rivaroxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 15 mg rivaroxaban.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

10 x 1 filmdragerade tabletter.
Del av multipelförpackning, får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/472/023 100 filmdragerade tabletter (10 x 10 x 1) (multipelförpackning)
(PP/Aluminiumfolieblister)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Xarelto 15 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**ENDOSBLISTER (10 X 1 TABLETTER) FÖR 15 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 15 mg tabletter
rivaroxaban

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer (logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER MED 14 TABLETTER FÖR 15 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 15 mg tabletter
rivaroxaban

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer (logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER MED 10 TABLETTER FÖR 15 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 15 mg tabletter
rivaroxaban

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer (logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERKARTONG OCH MÄRKNING FÖR HDPE-BURKAR FÖR 15 MG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xarelto 15 mg filmdragerade tabletter
rivaroxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 15 mg rivaroxaban.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

100 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH
RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/472/036 100 filmdragerade tabletter (HDPE-burk)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel. (endast för märkning på burken, gäller ej ytterkartong)

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Xarelto 15 mg (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)
SN (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)
NN (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG FÖR 20 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 20 mg filmdragerade tabletter
rivaroxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg rivaroxaban.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

10 filmdragerade tabletter
14 filmdragerade tabletter
28 filmdragerade tabletter
98 filmdragerade tabletter
10 x 1 filmdragerade tabletter
100 x 1 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/472/017	14 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/018	28 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/019	98 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/020	10 x 1 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/021	100 x 1 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/039	10 filmdragerade tabletter	(PP/Aluminiumfolieblister)
EU/1/08/472/049	14 filmdragerade tabletter	(PVC/PVDC/Aluminiumfolieblister)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Xarelto 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG TILL MULTIPELFÖRPACKNING (MED BLUE BOX) FÖR 20 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 20 mg filmdragerade tabletter
rivaroxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg rivaroxaban.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

Multipelförpackning: 100 (10 förpackningar om 10 x 1) filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/472/024 100 filmdragerade tabletter (10 x 10 x 1) (multipelförpackning)
(PP/Aluminiumfolieblister)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Xarelto 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG I MULTIPLEFÖRPACKNING (UTAN BLUE BOX) FÖR 20 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 20 mg filmdragerade tabletter
rivaroxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg rivaroxaban.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

10 x 1 filmdragerade tabletter.
Del av multipelförpackning, får ej säljas separat.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/472/024 100 filmdragerade tabletter (10 x 10 x 1) (multipelförpackning)
(PP/Aluminiumfolieblister)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Xarelto 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**ENDOSBLISTER (10 X 1 TABLETTER) FÖR 20 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 20 mg tabletter
rivaroxaban

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer (logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER MED 14 TABLETTER FÖR 20 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 20 mg tabletter
rivaroxaban

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer (logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

Mån
Tis
Ons
Tors
Fre
Lör
Sön

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER MED 10 TABLETTER FÖR 20 MG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 20 mg tabletter
rivaroxaban

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer (logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

**UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERKARTONG OCH MÄRKNING FÖR HDPE-BURKAR FÖR 20 MG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xarelto 20 mg filmdragerade tabletter
rivaroxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 20 mg rivaroxaban.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSGRÖRLEK

100 filmdragerade tabletter.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSGVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH
RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT
LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/472/037 100 filmdragerade tabletter (HDPE-burk)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel. (endast för märkning på burken, gäller ej ytterkartong)

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Xarelto 20 mg (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen. (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)
SN (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)
NN (endast för ytterkartong, gäller ej märkning på burken)

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG TILL UPPTRAPPNINGSFÖRPACKNING (42 FILMDRAGERADE
TABLETTER 15 MG OCH 7 FILMDRAGERADE TABLETTER 20 MG) (MED BLUE BOX)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg
filmdragerade tabletter
rivaroxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje röd filmdragerad tablett för vecka 1, 2 och 3 innehåller 15 mg rivaroxaban.
Varje brun-röd filmdragerad tablett för vecka 4 innehåller 20 mg rivaroxaban.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Varje förpackning med 49 filmdragerade tabletter innehåller:
42 filmdragerade tabletter med 15 mg rivaroxaban.
7 filmdragerade tabletter med 20 mg rivaroxaban.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

Upptrappningsförpackning

Denna upptrappningsförpackning är endast avsedd för de första fyra veckornas behandling.

DOSERING

Dag 1 till 21: En 15 mg tablett två gånger dagligen (en 15 mg tablett på morgonen och en på kvällen)
tillsammans med mat.

Från dag 22: En 20 mg tablett en gång dagligen (vid samma tid varje dag) tillsammans med mat.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH
RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/472/040 42 filmdragerade tabletter med 15 mg rivaroxaban och 7 filmdragerade tabletter med 20 mg rivaroxaban (upptrappingsförpackning)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

FICKFÖRPACKNING TILL UPPTRAPPNINGSFÖRPACKNING (42 FILMDRAGERADE TABLETTER 15 MG OCH 7 FILMDRAGERADE TABLETTER 20 MG) (UTAN BLUE BOX)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xarelto 15 mg
Xarelto 20 mg
filmdragerade tabletter
rivaroxaban

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje röd filmdragerad tablett för vecka 1, 2 och 3 innehåller 15 mg rivaroxaban.
Varje brun-röd filmdragerad tablett för vecka 4 innehåller 20 mg rivaroxaban.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller laktos. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Varje förpackning med 49 filmdragerade tabletter innehåller:
42 filmdragerade tabletter med 15 mg rivaroxaban.
7 filmdragerade tabletter med 20 mg rivaroxaban.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Ska sväljas.

Upptrappningsförpackning

Denna upptrappningsförpackning är endast avsedd för de första fyra veckornas behandling.

Bak- och framsida

DOSERING och DOSERINGSSCHEMA

Dag 1 till 21: En 15mg tablett två gånger dagligen (en 15 mg tablett på morgonen och en på kvällen) med mat.

Från dag 22: En 20 mg tablett dagligen (vid samma tid varje dag) med mat.

Initial behandling Xarelto 15 mg två gånger dagligen De första tre veckorna

Kontinuerlig behandling Xarelto 20 mg en gång dagligen Vecka fyra och framåt Besök din läkare för att få fortsatt behandling bekräftad.

Tas tillsammans med mat.

Xarelto 15 mg
Behandlingsstart
15 mg
Två gånger dagligen

Startdatum
VECKA 1, VECKA 2, VECKA 3
DAG 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21

sol som symbol
måne som symbol

Doseringsbyte
Xarelto 20 mg
20 mg
En gång dagligen
Datum för doseringsbyte
VECKA 4
DAG 22 DAG 23 DAG 24 DAG 25 DAG 26 DAG 27 DAG 28

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utg.dat

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/472/040 42 filmdragerade tabletter med 15 mg rivaroxaban och 7 filmdragerade tabletter med 20 mg rivaroxaban (upptrappningsförpackning)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

**BLISTER TILL UPPTRAPPNINGSFÖRPACKNING SOM FICKFÖRPACKNING (42
FILMDRAGERADE TABLETTER 15 MG OCH 7 FILMDRAGERADE TABLETTER 20 MG)**

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xarelto 15 mg tabletter

Xarelto 20 mg tabletter

rivaroxaban

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer (logotyp)

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERFÖRPACKNING FÖR 100 ML GLASFLASKA (GRANULAT)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xarelto 1 mg/ml granulat till oral suspension
rivaroxaban
För barn som väger mindre än 4 kg

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Granulatet innehåller 19,69 mg rivaroxaban per gram.
Glasflaskan innehåller 51,7 mg rivaroxaban.
Efter beredning innehåller den orala suspensionen 1 mg rivaroxaban per ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natriumbensoat (E 211). Läs bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Granulat till oral suspension

Flaskan innehåller 2,625 g granulat som ska resuspenderas i 50 ml vatten.

1 flaska med granulat
1 spruta för vatten 50 ml
2 blå 1 ml-sprutor
1 adapter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Be apotekspersonal eller läkare att fylla i följande uppgifter:

Barnets kroppsvikt: kg

Barnets dos: ml

Denna dos ska ges till barnet tre gånger om dagen.

Skaka i minst 60 sekunder efter beredning.

Skaka i minst 10 sekunder före varje användning.



Ska sväljas endast efter beredning.
Läs bipacksedeln före användning.

51,7 mg rivaroxaban i en total volym på 51,7 ml (efter beredning med 50 ml vatten)

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter beredning är suspensionen hållbar i 14 dagar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C. Får inte frysas. Förvaras upprätt efter beredning.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/472/050

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Xarelto 1 mg/ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT TILL 100 ML GLASFLASKA (GRANULAT)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xarelto 1 mg/ml granulat till oral suspension
rivaroxaban

För barn som väger mindre än 4 kg

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Granulatet innehåller 19,69 mg rivaroxaban per gram.
Flaskan innehåller 51,7 mg rivaroxaban.
Efter beredning innehåller den orala suspensionen 1 mg rivaroxaban per ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natriumbensoat (E 211). Läs bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Granulat till oral suspension
2,625 g granulat som ska resuspenderas i 50 ml vatten.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Skaka i minst 60 sekunder efter beredning.
Skaka i minst 10 sekunder före varje användning.



Ska sväljas endast efter beredning.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

Utgångsdatum (= beredningsdatum + 14 dagar)

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C. Får inte frysas. Förvaras upprätt efter beredning.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/472/050

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel

15. BRUKSANVISNING**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

YTTERFÖRPACKNING FÖR 250 ML GLASFLASKA (GRANULAT)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xarelto 1 mg/ml granulat till oral suspension
rivaroxaban
För barn som väger 4 kg eller mer.

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Granulatet innehåller 19,69 mg rivaroxaban per gram.
Glasflaskan innehåller 103,4 mg rivaroxaban.
Efter beredning innehåller den orala suspensionen 1 mg rivaroxaban per ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natriumbensoat (E 211). Läs bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Granulat till oral suspension

Flaskan innehåller 5,25 g granulat som ska resuspenderas i 100 ml vatten.

1 flaska med granulat
1 100 ml-spruta för vatten
2 blå 5 ml-sprutor
2 blå 10 ml-sprutor
1 adapter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Be apotekspersonal eller läkare att fylla i följande uppgifter:

Barnets kroppsvikt: kg

Barnets dos: ml

Denna dos ska ges till barnet (kryssa i rutan):

- ☐ en gång dagligen
☐ två gånger dagligen
☐ tre gånger dagligen

**Skaka i minst 60 sekunder efter beredning.
Skaka i minst 10 sekunder före varje användning.**



Ska sväljas endast efter beredning.

Läs bipacksedeln före användning.

103,4 mg rivaroxaban i en total volym på 103,4 ml (efter beredning med 100 ml vatten)

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

Efter beredning är suspensionen hållbar i 14 dagar.

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras vid högst 30 °C. Får inte frysas. Förvaras upprätt efter beredning.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/08/472/051

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Batch

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Xarelto 1 mg/ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ
INNERFÖRPACKNINGEN**

ETIKETT TILL 250 ML GLASFLASKA (GRANULAT)

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Xarelto 1 mg/ml granulat till oral suspension
rivaroxaban

För barn som väger 4 kg eller mer

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Granulatet innehåller 19,69 mg rivaroxaban per gram.
Flaskan innehåller 103,4 mg rivaroxaban.
Efter beredning innehåller den orala suspensionen 1 mg rivaroxaban per ml.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natriumbensoat (E 211). Läs bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Granulat till oral suspension

5,25 g granulat som ska resuspenderas i 100 ml vatten.

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Skaka i minst 60 sekunder efter beredning.

Skaka i minst 10 sekunder före varje användning.



Ska sväljas endast efter beredning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH
RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT
8. UTGÅNGSDATUM
Utgångsdatum (= beredningsdatum + 14 dagar)
EXP
9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR
Förvaras vid högst 30 °C. Får inte frysas. Förvaras upprätt efter beredning.
10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL
11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)
Bayer AG 51368 Leverkusen Tyskland
12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING
EU/1/08/472/051
13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER
Batch
14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING
Receptbelagt läkemedel
15. BRUKSANVISNING
16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT
17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PATIENTKORT

[Xarelto tabletter 2,5 mg / 10 mg/ 15 mg / 20 mg / startförpackning]

Patientkort

Bayer (logo)

Xarelto 2,5 mg (kryssruta för ikryssning av förskriven dos)

Xarelto 10 mg (kryssruta för ikryssning av förskriven dos)

Xarelto 15 mg (kryssruta för ikryssning av förskriven dos)

Xarelto 20 mg (kryssruta för ikryssning av förskriven dos)

♦ **Bär alltid detta kort med dig**

♦ **Ta fram kortet varje gång du söker behandling hos läkare eller tandläkare**

Jag får antikoagulationsbehandling med Xarelto (rivaroxaban).

Namn:

Adress:

Födelsedatum:

Vikt:

Andra läkemedel / medicinska tillstånd:

I akuta situationer, vänligen kontakta:

Läkarens namn:

Läkarens telefonnummer:

Läkarens stämpel:

Vänligen kontakta också:

Namn:

Telefonnummer:

Relation:

Information för vårdpersonal:

♦ INR-test ska inte användas eftersom det inte är ett tillförlitligt mått på den antikoagulatoriska aktiviteten hos Xarelto.

Vad bör jag veta om Xarelto?

♦ Xarelto gör blodet tunnare, vilket förhindrar bildning av farliga blodproppar.

♦ Xarelto måste tas exakt så som din läkare ordinerat. För att få ett optimalt skydd mot blodproppar **ska du aldrig hoppa över en dos.**

♦ Du ska inte sluta ta Xarelto utan att först tala med din läkare, eftersom risken för blodproppar kan öka.

♦ Tala om för din vårdpersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, innan du påbörjar behandling med Xarelto.

♦ Tala om för din vårdpersonal att du tar Xarelto innan kirurgi eller andra ingrepp.

När ska jag be om råd från min läkare?

När man tar blodförtunnande medel som Xarelto är det viktigt att känna till eventuella biverkningar.

Blödningar är den vanligaste biverkningen. Påbörja inte behandling med Xarelto om du vet att du har risk för blödningar, utan att först diskutera detta med din läkare. Tala genast om för din läkare om du har fått några tecken eller symtom på blödning enligt nedan:

- ◆ smärta
- ◆ svullnad eller obehag
- ◆ huvudvärk, yrsel eller svaghet
- ◆ ovanligt många blåmärken, näsblödning, blödningar från tandköttet eller från sår som tar lång tid att sluta blöda
- ◆ menstruation eller vaginal blödning som är kraftigare än normalt
- ◆ blod i urinen som kan vara rosa- eller brunfärgad, röd eller svart avföring
- ◆ upphostningar med blod, eller kräkningar med blod eller kaffesumpsliknande kräkningar.

Hur ska jag ta Xarelto?

- ◆ För att få ett optimalt skydd, ska Xarelto
 - 2,5 mg tas med eller utan mat
 - 10 mg tas med eller utan mat
 - 15 mg tas med mat
 - 20 mg tas med mat

PATIENTKORT

[Xarelto 1 mg/ml granulat till oral suspension]

Patientkort

Bayer (logo)

Xarelto 1 mg/ml, granulat till oral suspension

Information till vårdnadshavare/patienter:

♦ Bär alltid detta kort med dig

♦ Visa kortet för läkare eller tandläkare innan varje behandling av patienten

[QR-kod], [webbadress]

Titta på instruktionsfilmen som visar hur du bereder och tar/ger den orala suspensionen.

Patienten som är under antikoagulationsbehandling med Xarelto (rivaroxaban).

Namn:

Adress:

Födelsedatum:

Vikt:

Andra läkemedel / medicinska tillstånd:

I akuta situationer, vänligen kontakta:

Läkarens namn:

Läkarens telefonnummer:

Läkarens stämpel:

Vänligen kontakta också:

Namn:

Telefonnummer:

Relation:

Information för vårdpersonal:

♦ INR-test ska inte användas eftersom det inte är ett tillförlitligt mått på den antikoagulatoriska aktiviteten hos Xarelto.

Vad bör jag veta om Xarelto?

♦ Xarelto gör blodet tunnare, vilket förhindrar bildning av farliga blodproppar.

♦ Xarelto måste tas exakt så som läkaren ordinerat. För att få ett optimalt skydd mot blodproppar **ska du aldrig hoppa över att ge barnet/ta en dos.**

♦ Du ska inte sluta ge/ta Xarelto utan att först tala med läkaren, eftersom risken för blodproppar kan öka.

♦ Tala om för vårdpersonal om barnet/du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, innan behandling med Xarelto påbörjas.

♦ Tala om för vårdpersonal att barnet/du tar Xarelto innan kirurgi eller andra ingrepp.

När ska jag be om råd från en läkare?

När man tar blodförtunnande medel som Xarelto är det viktigt att känna till eventuella biverkningar.

Blödningar är den vanligaste biverkningen. Påbörja inte behandling till barnet med/ta inte Xarelto om du vet att barnet/du har risk för blödningar, utan att först diskutera detta med läkaren. Tala genast om för läkaren om barnet/du har fått några tecken eller symtom på blödning enligt nedan:

- ◆ smärta
- ◆ svullnad eller obehag
- ◆ huvudvärk, yrsel eller svaghet
- ◆ ovanligt många blåmärken, näsblödning, blödningar från tandköttet eller från sår som tar lång tid att sluta blöda
- ◆ menstruation eller vaginal blödning som är kraftigare än normalt
- ◆ blod i urinen som kan vara rosa- eller brunfärgad, röd eller svart avföring
- ◆ upphostningar med blod, eller kräkningar med blod eller kaffesumpsliknande kräkningar.

Hur ger jag barnet Xarelto?/ Hur ska jag ta Xarelto?

◆ För att få ett optimalt skydd, ska Xarelto 1 mg/ml ges/tas med matning (bröstmjök eller välling) eller tillsammans med mat.

Det kan administreras via en nasogastrisk sond eller en näringssond.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Xarelto 2,5 mg filmdragerade tabletter rivaroxaban

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Xarelto är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Xarelto
3. Hur du tar Xarelto
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xarelto ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Xarelto är och vad det används för

Du har fått Xarelto eftersom

- du har fått diagnosen akut koronarsyndrom (en grupp tillstånd som inkluderar hjärtinfarkt och instabil kärlkramp, en allvarlig typ av bröstsmärta) och det har visat sig att du har haft en ökning av vissa blodprover som har betydelse för hjärtat.

Xarelto minskar risken hos vuxna att drabbas av en ny hjärtinfarkt och minskar risken för att dö av sjukdom i hjärtat eller blodkärlen.

Du ska inte enbart ta Xarelto. Läkaren kommer be dig ta Xarelto tillsammans med antingen:

- acetylsalicylsyra eller
- acetylsalicylsyra och klopido­grel eller tiklopidin.

eller

- du har diagnostiserats med hög risk för att få en blodpropp på grund av kranskär­lssjukdom eller perifer kärlsjukdom som orsakar symtom.

Xarelto minskar risken hos vuxna att få blodproppar (aterotrombotiska händelser).

Du ska inte enbart ta Xarelto. Läkaren kommer att be dig ta Xarelto tillsammans med acetylsalicylsyra.

Om du får Xarelto efter ett ingrepp för att öppna upp en förträngd eller tilltäppt artär i benet för att återställa blodflödet kan läkaren i vissa fall också skriva ut klopido­grel som du ska ta i tillägg till acetylsalicylsyra under en kortare tid.

Xarelto innehåller den aktiva substansen rivaroxaban och tillhör en grupp läkemedel som kallas antikoagulantia. Den fungerar genom att blockera en blodkoagulationsfaktor (faktor Xa) och minskar därmed blodets benägenhet att le­vra sig.

2. Vad du behöver veta innan du tar Xarelto

Ta inte Xarelto

- om du är allergisk mot rivaroxaban eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)

- om du blöder mycket
- om du har en sjukdom eller tillstånd i något av kroppens organ som ökar risken för allvarlig blödning (t.ex. magsår, skada eller blödning i hjärnan, nyligen genomgången kirurgi i hjärnan eller ögonen)
- om du tar läkemedel för att hindra blodet att levra sig (t.ex. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), förutom vid byte av blodproppshämmande behandling eller om du har en ven- eller artärkateter som spolas med heparin för att hålla katetern öppen
- om du har ett akut koronarsyndrom och har haft blödning eller blodpropp i hjärnan (stroke)
- om du har kranskärslsjukdom eller perifer kärlsjukdom och tidigare haft en hjärnblödning (stroke) eller en blockering av en av de små artärerna som försörjer hjärnans djupa vävnader med blod (lakunär stroke) eller om du har haft en blodpropp i hjärnan (ischemisk, icke lakunär stroke) under den senaste månaden
- om du har en leversjukdom som leder till ökad blödningsrisk
- om du är gravid eller ammar.

Ta inte Xarelto och tala om för läkaren om något av detta gäller dig.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Xarelto.

Xarelto ska inte användas i kombination med vissa andra läkemedel som minskar bildning av blodproppar såsom prasugrel eller ticagrelor annat än acetylsalicylsyra och klopido­grel/tiklopidin.

Var särskilt försiktig med Xarelto

- om du har ökad blödningsrisk som kan vara fallet om du har:
 - svår njursjukdom eftersom njurfunktionen kan påverka den mängd läkemedel som har effekt i kroppen
 - om du tar andra läkemedel för att förhindra blodproppar (t.ex. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), vid byte av blodproppshämmande behandling eller om du har en ven- eller artärkateter som spolas med heparin för att hålla katetern öppen (se avsnitt "Andra läkemedel och Xarelto")
 - blödningsrubbnin­gar
 - mycket högt blodtryck som inte kontrolleras med läkemedelsbehandling
 - mag- eller tarmsjukdom som kan leda till blödning, t.ex. inflammation i mage eller tarm, eller inflammation i matstrupe t.ex. på grund av refluxsjukdom (tillstånd då magsyra kommer upp i matstrupen) eller tumörer lokaliserade i magsäcken, tarmarna, könsorganen eller urinvägarna
 - problem med blodkärlen i ögonbotten (retinopati)
 - en lungsjukdom där luft­rören vidgas och fylls av var (bronkiektasi), eller tidigare blödning från lungorna
 - om du är över 75 år
 - om du väger mindre än 60 kg
 - om du har kranskärslsjukdom med svår symptomatisk hjärtsvikt
- om du har en hjärtklaffsprotes
- om du vet att du har en sjukdom som kallas antifosfolipidsyndrom (en störning i immunsystemet som ökar risken för att få blodproppar). Informera i sådana fall din läkare, som kommer att besluta om behandlingen kan behöva ändras.

Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren innan du tar Xarelto. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med detta läkemedel och om du behöver övervakas noggrannare.

Om du behöver genomgå en operation

- är det mycket viktigt att ta Xarelto före och efter operationen vid exakt de tidpunkter som läkaren säger.
- om din operation medför en kateter eller injektion i ryggraden (t.ex. för epidural- eller spinalanestesi eller smärtlindring):
 - är det mycket viktigt att ta Xarelto före och efter injektionen eller borttagandet av katetern exakt vid de tider som läkaren talat om för dig

- tala omedelbart om för läkaren om du får domningar eller känner svaghet i benen eller får problem med tarmen eller blåsan efter avslutad bedövning eftersom det är nödvändigt med snabb vård.

Barn och ungdomar

Xarelto 2,5 mg-tabletter **rekommenderas inte till barn eller ungdomar under 18 års ålder**. Det finns inte tillräcklig information om användning hos barn och ungdomar.

Andra läkemedel och Xarelto

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

- Om du tar

- vissa läkemedel för svampinfektioner (t.ex. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) såvida de inte endast appliceras på huden
- ketokonazoltabletter (används för Cushings syndrom – när kroppen producerar för mycket kortisol)
- vissa läkemedel för bakteriella infektioner (t.ex. klaritromycin, erytromycin)
- vissa antiviralläkemedel för HIV/AIDS (t.ex. ritonavir)
- andra läkemedel som minskar blodkoagulationen (t.ex. enoxaparin, klopido­gre­l eller vitamin K-antagonister som warfarin och acenokumarol, prasugrel och tikagrelor (se avsnittet ”Varningar och försiktighet”))
- antiinflammatoriska och smärtlindrande läkemedel (t.ex. naproxen eller acetylsalicylsyra)
- dronedaron, ett läkemedel för att behandla onormala hjärtslag
- vissa läkemedel mot depression (selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)).

Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren innan du tar Xarelto, eftersom effekten av Xarelto kan öka. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med detta läkemedel och om du behöver övervakas noggrannare.

Om din läkare anser att du löper ökad risk att utveckla mag- eller tarmsår, kan du få förebyggande behandling mot detta.

- Om du tar

- vissa läkemedel för behandling av epilepsi (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)
- johannesört (*Hypericum perforatum*), ett traditionellt växtbaserat läkemedel som används mot lätt nedstämdhet och lindrig oro
- rifampicin, ett antibiotikum.

Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren innan du tar Xarelto, eftersom effekten av Xarelto kan minska. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med Xarelto och om du behöver övervakas noggrannare.

Graviditet och amning

Ta inte Xarelto om du är gravid eller ammar. Om det finns en möjlighet att du kan bli gravid ska du använda tillförlitligt preventivmedel under tiden du tar Xarelto. Om du blir gravid under tiden du tar detta läkemedel ska du omedelbart tala om det för läkaren som bestämmer hur du ska behandlas.

Körförmåga och användning av maskiner

Xarelto kan ge upphov till yrsel (vanlig biverkan) och svimning (mindre vanlig biverkan) (se avsnitt 4, ”Eventuella biverkningar”). Du ska inte köra bil, cykla eller använda verktyg eller maskiner om du har dessa symtom.

Xarelto innehåller laktos och natrium

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar denna medicin.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Xarelto

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

Rekommenderad dos är en 2,5 mg tablett två gånger dagligen. Ta Xarelto vid ungefär samma tidpunkt varje dag (t.ex. en tablett på morgonen och en på kvällen). Du kan ta detta läkemedel med eller utan mat.

Om du har svårt att svälja tablett hel, prata med läkaren om andra sätt att ta Xarelto. Tabletten kan krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis innan du tar den.

Vid behov kan läkaren också ge dig den krossade Xarelto-tabletten via en magsond.

Du ska inte enbart ta Xarelto.

Läkaren kommer också att be dig att ta acetylsalicylsyra.

Om du får Xarelto efter ett akut koronarsyndrom kan läkaren be dig att även ta klopido­grel eller tiklopedin.

Om du får Xarelto efter ett ingrepp för att öppna upp en förträngd eller tilltäppt artär i benet för att återställa blodflödet kan läkaren i vissa fall också skriva ut klopido­grel som du ska ta i tillägg till acetylsalicylsyra under en kortare tid.

Läkaren talar om hur mycket av dessa du ska ta (vanligtvis mellan 75 och 100 mg acetylsalicylsyra dagligen eller en daglig dos om 75 till 100 mg acetylsalicylsyra plus en daglig dos av antingen 75 mg klopido­grel eller en vanlig daglig dos av tiklopidin).

När ska du börja ta Xarelto

Behandlingen med Xarelto efter ett akut koronarsyndrom ska påbörjas så snart som möjligt efter att det akuta koronarsyndromet stabiliserats, tidigast 24 timmar efter inläggning på sjukhuset och vid den tidpunkt då parenteral (via injektion) antikoagulationsbehandling normalt skulle avslutas.

Läkaren kommer att tala om för dig när du ska påbörja behandlingen med Xarelto om du har diagnostiserats med kranskärlssjukdom eller perifer kärlsjukdom.

Din läkare kommer att avgöra hur länge du ska fortsätta behandlingen.

Om du har tagit för stor mängd av Xarelto

Kontakta din läkare omedelbart om du har tagit för många Xarelto-tabletter. Risk­en för blödning ökar om du tar för mycket Xarelto.

Om du har glömt att ta Xarelto

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos. Om du har glömt en dos, ta nästa dos vid vanlig tid.

Om du slutar att ta Xarelto

Ta Xarelto regelbundet så länge läkaren ordinerar det.

Sluta inte ta Xarelto utan att först tala med läkaren. Om du slutar ta läkemedlet kan det öka risken för ytterligare en hjärtinfarkt eller stroke eller en ökad risk att dö av en sjukdom som har samband med hjärtat eller blodkärlen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Xarelto orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Liksom andra liknande läkemedel som minskar bildningen av blodproppar, kan Xarelto orsaka blödning som ibland kan vara livshotande. Kraftig blödning kan leda till ett plötsligt blodtrycksfall (chock). I vissa fall är blödningen kanske inte uppenbar.

Tala omedelbart om för din läkare om du upplever någon av följande biverkningar:

- **Tecken på blödning**

- Blödning i hjärnan eller inuti huvudet (symtom kan vara huvudvärk, ensidig svaghet, kräkningar, krampanfall, minskad medvetenhetsnivå och nackstyvhet). En allvarlig medicinsk nödsituation. Sök genast läkare!
- långvarig eller kraftig blödning
- ovanlig svaghet, trötthet, blekhet, yrsel, huvudvärk, oförklarlig svullnad, andfåddhet, bröstsmärta eller kärlkramp.

Läkaren kan bestämma att du ska övervakas noggrannare eller ändra behandlingen.

- **Tecken på allvarlig hudreaktion**

- kraftiga hudutslag som sprider sig, blåsor eller såriga slemhinnor, t.ex i munnen eller ögonen (Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys).
- en biverkning som orsakar utslag, feber, inflammation i inre organ, onormala blodvärden och systemisk sjukdom (DRESS-syndrom).

Frekvensen för dessa biverkningar är mycket sällsynt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare).

Tecken på allvarliga allergiska reaktioner

- svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller svalg, svårigheter att svälja, utslag, andningssvårigheter, plötsligt blodtrycksfall.

Frekvensen av allvarliga allergiska reaktioner är mycket sällsynt (anafylaktiska reaktioner, inkl anafylaktisk chock kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare) och mindre vanliga (angioödem och allergiskt ödem kan förekomma hos 1 av 100 användare).

Fullständig lista över eventuella biverkningar

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- minskning av antalet röda blodkroppar, vilket kan göra huden blek och orsaka svaghet eller andfåddhet
- blödning i mage eller tarm, blödning i urinvägar eller könsorgan (inklusive blod i urinen och riklig menstruationsblödning), näsblödning, blödning från tandköttet
- blödning i ögat (inklusive blödning från ögonvitorna)
- blödning i vävnad eller hålrum i din kropp (blodutgjutning, blåmärke)
- blodig hosta
- blödning i huden eller under huden
- blödning efter en operation
- sipprande av blod eller vätska från ett kirurgiskt sår
- svullnad i armar eller ben
- smärta i armar eller ben
- försämrad njurfunktion (kan ses i prover som tas av läkaren)
- feber
- ont i magen, magbesvär, illamående eller kräkning, förstoppning, diarré
- lågt blodtryck (symtom kan vara att du känner dig yr eller svimmar när du reser dig upp)
- minskad allmän kraft och energi (svaghet, trötthet), huvudvärk, yrsel
- utslag, klåda i huden
- blodtester kan visa en ökning av vissa leverenzymmer.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- blödning i hjärnan eller inuti huvudet (se ovan, tecken på blödning)
- blödning i en led vilket kan ge smärta och svullnad
- trombocytopeni (lågt antal blodplättar, vilka är celler som hjälper blodet att levra sig)
- allergiska reaktioner, inklusive allergiska hudreaktioner
- försämrad leverfunktion (kan ses i prover som tas av läkaren)
- blodtester kan visa en ökning av bilirubin, vissa bukspottkörtel- eller leverenzymmer eller av antalet blodplättar.
- svimning
- sjukdomskänsla
- snabbare puls
- muntorrhet

- nässelfeber

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare)

- blödning i en muskel
- gallstas (minskat gallflöde), hepatit inkl. hepatocellulär skada (inflammerad lever inkl. leverskada)
- gulfärgning av huden och ögonen (gulsot)
- lokal svullnad
- blodutgjutning (hematom) i lumsken; en komplikation av en åtgärd i hjärtat, där en kateter sätts in för att behandla trånga kransartärer i hjärtat (pseudoaneurysm).

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- ackumulering av eosinofila granulocyter, en typ av vita blodkroppar som orsakar inflammation i lungorna (eosinofil lunginflammation)

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- njursvikt efter en allvarlig blödning
- blödning i njuren, ibland med förekomst av blod i urinen, vilket leder till att njurarna inte fungerar som de ska (antikoagulantirelaterad nefropati)
- ökat tryck i muskler i ben eller armar efter en blödning, vilket kan leda till smärta, svullnad, ändrad sinnesförmåelse, domning eller förlamning (kompartmentsyndrom efter en blödning)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Xarelto ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg.dat och på varje blister eller burk efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

Krossade tabletter

Krossade tabletter är hållbara i vatten eller äppelmos i upp till 4 timmar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rivaroxaban. Varje tablett innehåller 2,5 mg rivaroxaban.
- Övriga innehållsämnen är:
Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, laktosmonohydrat, hypromellos (2910), natriumlaurilsulfat, magnesiumstearat. Se avsnitt 2 "Xarelto innehåller laktos och natrium".
Tablettens filmdragering: makrogol (3350), hypromellos (2910), titandioxid (E 171), gul järnoxid (E 172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Xarelto 2,5 mg filmdragerade tabletter är ljusgula, runda, bikonvexa och märkta med BAYER-korset på en sida och ”2,5” och en triangel på den andra sidan.

De levereras

- i blister i kartonger om 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98, 168 eller 196 filmdragerade tabletter eller
- i endosblister i kartonger om 10 x 1 och 100 x 1 eller
- i multipelförpackning med 10 kartor, vardera om 10 x 1 filmdragerade tabletter eller
- i burkar med 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tillverkare

Tillverkaren kan identifieras med hjälp av tillverkningsnumret som är tryckt på kartongens sida och på varje blister eller flaska:

- Om de två första bokstäverna är BX, är tillverkaren
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland
- Om de två första bokstäverna är IT, är tillverkaren
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Italien
- Om de två första bokstäverna är BT, är tillverkaren
Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-424 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

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige

Bayer AB

Tel: +46-(0)8-580 223 00

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Denna bipacksedel ändrades senast

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

Bipacksedel: Information till användaren

Xarelto 10 mg filmdragerade tabletter rivaroxaban

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Xarelto är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Xarelto
3. Hur du tar Xarelto
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xarelto ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Xarelto är och vad det används för

Xarelto innehåller den aktiva substansen rivaroxaban och används hos vuxna för att

- förhindra blodproppar i venerna efter genomgången höft- eller knäledsoperation. Läkaren har ordinerat detta läkemedel till dig eftersom du löper ökad risk för att få blodproppar efter en operation
- behandla blodproppar i venerna i benen (djup ventrombos) och i blodkärlen i lungorna (lungemboli), och förhindra att blodproppar återkommer i blodkärlen i benen och/eller lungorna.

Xarelto tillhör en grupp läkemedel som kallas antikoagulantia. Den fungerar genom att blockera en blodkoagulationsfaktor (faktor Xa) och minskar därmed blodets benägenhet att levra sig.

2. Vad du behöver veta innan du tar Xarelto

Ta inte Xarelto

- om du är allergisk mot rivaroxaban eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du blöder mycket
- om du har en sjukdom eller tillstånd i något av kroppens organ som ökar risken för allvarlig blödning (t.ex. magsår, skada eller blödning i hjärnan, nyligen genomgången kirurgi i hjärnan eller ögonen)
- om du tar läkemedel för att hindra blodet att levra sig (t.ex. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), förutom vid byte av blodproppshämmande behandling eller om du har en ven- eller artärkateter som spolas med heparin för att hålla katetern öppen
- om du har en leversjukdom som leder till ökad blödningsrisk
- om du är gravid eller ammar.

Ta inte Xarelto och tala om för läkaren om något av detta gäller dig.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Xarelto.

Var särskilt försiktig med Xarelto

- om du har ökad blödningsrisk som kan vara fallet om du har:
 - måttlig eller svår njursjukdom eftersom njurfunktionen kan påverka den mängd läkemedel som har effekt i kroppen
 - om du tar andra läkemedel för att hindra blodet att levra sig (t.ex. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), vid byte av blodproppshämmande behandling eller om du har en ven- eller artärkateter som spolats med heparin för att hålla katetern öppen (se ”Andra läkemedel och Xarelto”)
 - blödningsrubbingar
 - mycket högt blodtryck som inte kontrolleras med läkemedelsbehandling
 - mag- eller tarmsjukdom som kan leda till blödning, t.ex. inflammation i mage eller tarm, eller inflammation i matstrupe t.ex. på grund av refluxsjukdom (tillstånd då magsyra kommer upp i matstrupen) eller tumörer lokaliserade i magsäcken, tarmarna, könsorganen eller urinvägarna
 - problem med blodkärlen i ögonbotten (retinopati)
 - en lungsjukdom där luftrören vidgas och fylls av var (*bronkiektasi*), eller tidigare blödning från lungorna
- om du har en hjärtklaffsprotos
- om du vet att du har en sjukdom som kallas antifosfolipidsyndrom (en störning i immunsystemet som ökar risken för att få blodproppar). Informera i sådana fall din läkare, som kommer att besluta om behandlingen kan behöva ändras
- om din läkare konstaterar att ditt blodtryck är instabilt eller om annan behandling eller kirurgiskt ingrepp för att ta bort blodproppen från dina lungor planeras.

Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren innan du tar Xarelto. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med detta läkemedel och om du behöver övervakas noggrannare.

Om du behöver genomgå en operation

- är det mycket viktigt att ta Xarelto före och efter operationen vid exakt de tidpunkter som läkaren har talat om för dig.
- om din operation medför en kateter eller injektion i ryggraden (t.ex. för epidural- eller spinalanestesi eller smärtlindring):
 - det är mycket viktigt att ta Xarelto exakt vid de tider som läkaren talat om för dig.
 - tala omedelbart om för läkaren om du får domningar eller känner svaghet i benen eller får problem med tarmen eller blåsan efter avslutad bedövning eftersom det är nödvändigt med snabb vård.

Barn och ungdomar

Xarelto 10 mg-tabletter **rekommenderas inte till barn eller ungdomar under 18 års ålder**. Det finns inte tillräcklig information om användning hos barn och ungdomar.

Andra läkemedel och Xarelto

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

- **Om du tar**
 - vissa läkemedel för svampinfektioner (t.ex. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) såvida de inte endast appliceras på huden
 - ketokonazoltabletter (används för Cushings syndrom – när kroppen producerar för mycket kortisol)
 - vissa läkemedel för bakteriella infektioner (t.ex. klaritromycin, erytromycin)
 - vissa antiviralläkemedel för HIV/AIDS (t.ex. ritonavir)
 - andra läkemedel som minskar blodkoagulationen (t.ex. enoxaparin, klopidoogrel eller vitamin K-antagonister som warfarin och acenokumarol)
 - antiinflammatoriska och smärtlindrande läkemedel (t.ex. naproxen eller acetylsalicylsyra)
 - dronedaron, en medicin för att behandla onormala hjärtslag
 - vissa läkemedel mot depression (selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)).

Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren innan du tar Xarelto eftersom effekten av Xarelto kan öka. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med detta läkemedel och om du behöver övervakas noggrannare.

Om din läkare anser att du löper ökad risk att utveckla mag- eller tarmsår, kan du få förebyggande behandling mot detta.

- **Om du tar**

- vissa läkemedel för behandling av epilepsi (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)
- johannesört (*Hypericum perforatum*), ett traditionellt växtbaserat läkemedel som används mot lätt nedstämdhet och lindrig oro
- rifampicin, ett antibiotikum.

Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren innan du tar Xarelto eftersom effekten av Xarelto kan minska. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med Xarelto och om du behöver övervakas noggrannare.

Graviditet och amning

Ta inte Xarelto om du är gravid eller ammar. Om det finns en möjlighet att du kan bli gravid ska du använda tillförlitligt preventivmedel under tiden du tar Xarelto. Om du blir gravid under tiden du tar detta läkemedel ska du omedelbart tala om det för läkaren som bestämmer hur du ska behandlas.

Körförmåga och användning av maskiner:

Xarelto kan ge yrsel (vanlig biverkan) och svimning (mindre vanlig biverkan) (se avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”). Du ska inte köra bil, cykla eller använda verktyg eller maskiner om du har dessa symtom.

Xarelto innehåller laktos och natrium

Om din läkare har talat om för dig att du inte tål vissa sockerarter ska du kontakta läkaren innan du tar denna medicin.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill “natriumfritt”.

3. Hur du tar Xarelto

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Hur mycket du ska ta

- För att förhindra blodproppar i venerna efter genomgången höft- eller knäledsoperation
Rekommenderad dos är en tablett Xarelto 10 mg en gång dagligen.
- För att behandla blodproppar i venerna i benen och blodproppar i blodkärlen i lungorna, och förhindra att blodproppar återkommer
Efter minst 6 månaders blodproppsbehandling är rekommenderad dos antingen en 10 mg tablett en gång dagligen eller en 20 mg tablett en gång dagligen. Din läkare har ordinerat Xarelto 10 mg en gång dagligen åt dig.

Svälj helst tabletten med vatten.

Xarelto kan tas med eller utan mat.

Om du har svårt att svälja tabletten hel, prata med läkaren om andra sätt att ta Xarelto. Tabletten kan krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis innan du tar den.

Vid behov kan läkaren också ge dig den krossade Xarelto-tabletten via en magsond.

När du tar Xarelto

Ta tabletten varje dag tills läkaren talar om för dig att du ska sluta.

Försök ta tabletten vid samma tidpunkt varje dag så blir det lättare att komma ihåg.

Din läkare kommer att avgöra hur länge du ska fortsätta behandlingen.

För att förhindra blodproppar i venerna efter genomgången höft- eller knäledsoperation ska du ta den första tablett 6-10 timmar efter operationen.

Om du har genomgått en större höftoperation tar du vanligtvis tabletterna i 5 veckor.

Om du har genomgått en större knäoperation tar du vanligtvis tabletterna i 2 veckor.

Om du har tagit för stor mängd av Xarelto

Kontakta din läkare omedelbart om du har tagit för många Xarelto-tabletter. Risken för blödning ökar om du tar för mycket Xarelto.

Om du har glömt att ta Xarelto

Om du har glömt en dos, ta den så snart du kommer ihåg det. Ta nästa tablett följande dag och fortsätt sedan att ta en tablett en gång dagligen som vanligt.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd tablett.

Om du slutar att ta Xarelto

Sluta inte att ta Xarelto utan att först tala med din läkare, eftersom Xarelto förhindrar att ett allvarligt tillstånd utvecklas.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Xarelto orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Liksom andra liknande läkemedel som minskar bildningen av blodproppar, kan Xarelto orsaka blödningar som ibland kan vara livshotande. Kraftig blödning kan leda till ett plötsligt blodtrycksfall (chock). I vissa fall är blödningen kanske inte uppenbar.

Tala omedelbart om för din läkare om du upplever någon av följande biverkningar:

- **Tecken på blödning**

- Blödning i hjärnan eller inuti huvudet (symtom kan vara huvudvärk, ensidig svaghet, kräkningar, krampanfall, minskad medvetenhetsnivå och nackstyvhet). En allvarlig medicinsk nödsituation. Sök genast läkare!
- långvarig eller kraftig blödning
- ovanlig svaghet, trötthet, blekhet, yrsel, huvudvärk, oförklarlig svullnad, andfåddhet, bröstsmärta eller kärlkramp.

Läkaren kan bestämma att du ska övervakas noggrannare eller ändra behandlingen.

- **Tecken på allvarlig hudreaktion**

- kraftiga hudutslag som sprider sig, blåsor eller såriga slemhinnor, t.ex i munnen eller ögonen (Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys).
- en biverkning som orsakar utslag, feber, inflammation i inre organ, onormala blodvärden och systemisk sjukdom (DRESS-syndrom).

Frekvensen för dessa biverkningar är mycket sällsynt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare).

- **Tecken på allvarliga allergiska reaktioner**

- svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller svalg, svårigheter att svälja, utslag, andningssvårigheter, plötsligt blodtrycksfall.

Frekvensen av allvarliga allergiska reaktioner är mycket sällsynt (anafylaktiska reaktioner, inkl anafylaktisk chock (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare) och mindre vanliga (angioödem och allergiskt ödem kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).

Fullständig lista över eventuella biverkningar

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- minskning av antalet röda blodkroppar, vilket kan göra huden blek och orsaka svaghet eller andfåddhet
- blödning i mage eller tarm, blödning i urinvägar eller könsorgan (inklusive blod i urinen och riklig menstruationsblödning), näsblödning, blödning från tandköttet
- blödning i ögat (inklusive blödning från ögonvitorna)
- blödning i vävnad eller hålrum i din kropp (blodutgjutning, blåmärke)
- blodig hosta
- blödning i huden eller under huden
- blödning efter en operation
- sipprande av blod eller vätska från ett kirurgiskt sår
- svullnad i armar eller ben
- smärta i armar eller ben
- försämrad njurfunktion (kan ses i prover som tas av läkaren)
- feber
- ont i magen, magbesvär, illamående eller kräkning, förstoppning, diarré
- lågt blodtryck (symtom kan vara att du känner dig yr eller svimmar när du reser dig upp)
- minskad allmän kraft och energi (svaghet, trötthet), huvudvärk, yrsel
- utslag, klåda i huden
- blodtester kan visa en ökning av vissa leverenzym

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):

- blödning i hjärnan eller inuti huvudet (se ovan, tecken på blödning)
- blödning i en led vilket kan ge smärta och svullnad
- trombocytopeni (lågt antal blodplättar, vilka är celler som hjälper blodet att levra sig)
- allergiska reaktioner, inklusive allergiska hudreaktioner
- försämrad leverfunktion (kan ses i prover som tas av läkaren)
- blodtester kan visa en ökning av bilirubin, vissa bukspottkörtel- eller leverenzym eller av antalet blodplättar
- svimning
- sjukdomskänsla
- snabbare puls
- muntorrhet
- nässelfeber

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare):

- blödning i en muskel
- gallstas (minskat gallflöde), hepatit inkl. hepatocellulär skada (inflammatorisk lever inkl. leverskada)
- gulfärgning av huden och ögonen (gulsot)
- lokal svullnad
- blodutgjutning (hematom) i lumsken som en komplikation efter ett ingrepp i hjärtat, där en kateter sätts in för att behandla trånga kransartärer i hjärtat (pseudoaneurysm)

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- ackumulering av eosinofila granulocyter, en typ av vita blodkroppar som orsakar inflammation i lungorna (eosinofil lunginflammation)

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare):

- njursvikt efter en allvarlig blödning
- blödning i njuren, ibland med förekomst av blod i urinen, vilket leder till att njurarna inte fungerar som de ska (antikoagulantirelaterad nefropati)
- ökat tryck i muskler i ben eller armar efter en blödning, vilket kan leda till smärta, svullnad, ändrad sinnesförmåelse, domning eller förlamning (kompartmentsyndrom efter en blödning)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Xarelto ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg.dat och på varje blister eller burk efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

Krossade tabletter

Krossade tabletter är hållbara i vatten eller äppelmos i upp till 4 timmar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rivaroxaban. Varje tablett innehåller 10 mg rivaroxaban.
- Övriga innehållsämnen är:
Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, kroscarmellosnatrium, laktosmonohydrat, hypromellos (2910), natriumlaurilsulfat, magnesiumstearat. Se avsnitt 2 "Xarelto innehåller laktos och natrium".
Tablettens filmdragering: makrogol (3350), hypromellos (2910), titandioxid (E 171), röd järnoxid (E 172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Xarelto 10 mg filmdragerade tabletterna är ljus röda, runda, bikonvexa och märkta med BAYER-korset på en sida och "10" och en triangel på den andra sidan.

De levereras

- i blister i kartonger om 5, 10, 14, 28, 30 eller 98 filmdragerade tabletter eller
- i endosblister i kartonger om 10 x 1 respektive 100 x 1 eller
- i multipelförpackning med 10 kartonger som var och en innehåller 10 x 1 filmdragerade tabletter eller
- i burkar med 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tillverkare

Tillverkaren kan identifieras med hjälp av tillverkningsnumret som är tryckt på kartongens sida och på varje blister eller flaska:

- Om de två första bokstäverna är BX, är tillverkaren
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland
- Om de två första bokstäverna är IT, är tillverkaren
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Italien
- Om de två första bokstäverna är BT, är tillverkaren
Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел: +359-(0)2-424 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

Lietuva

UAB Bayer

Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT

Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS

Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.

Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.

Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.

Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL

Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.

Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.

Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy

Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Denna bipacksedel ändrades senast

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

Bipacksedel: Information till användaren

Xarelto 15 mg filmdragerade tabletter

Xarelto 20 mg filmdragerade tabletter

rivaroxaban

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Xarelto är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Xarelto
3. Hur du tar Xarelto
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xarelto ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Xarelto är och vad det används för

Xarelto innehåller den aktiva substansen rivaroxaban.

Xarelto används till vuxna för att:

- förhindra blodproppar i hjärnan (stroke) och andra blodkärl i kroppen om du har en form av oregelbunden hjärtrytm som kallas icke-valvulärt förmaksflimmer.
- behandla blodproppar i venerna i benen (djup ventrombos) och i blodkärlen i lungorna (lungemboli), och förhindra att blodproppar återkommer i blodkärlen i benen och/eller lungorna.

Xarelto används till barn och ungdomar under 18 år och med en kroppsvikt på 30 kg eller mer för att:

- behandla blodproppar och förebygga återkommande blodproppar i venerna eller blodkärlen i lungorna, efter minst 5 dagars initial behandling med läkemedel mot blodproppar som injiceras .

Xarelto tillhör en grupp läkemedel som kallas *antikoagulantia*. Den fungerar genom att blockera en blodkoagulationsfaktor (faktor Xa) och minskar därmed blodets benägenhet att levra sig.

2. Vad du behöver veta innan du tar Xarelto

Ta inte Xarelto

- om du är allergisk mot rivaroxaban eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du blöder mycket
- om du har en sjukdom eller tillstånd i något av kroppens organ som ökar risken för allvarlig blödning (t.ex. magsår, skada eller blödning i hjärnan, nyligen genomgången kirurgi i hjärnan eller ögonen)
- om du tar läkemedel för att hindra blodet att levra sig (t.ex. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), förutom vid byte av blodproppshämmande behandling eller om du har en ven- eller artärkateter som spolas med heparin för att hålla katetern öppen
- om du har en leversjukdom som leder till ökad blödningsrisk
- om du är gravid eller ammar.

Ta inte Xarelto och tala om för läkaren om något av detta gäller dig.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Xarelto.

Var särskilt försiktig med Xarelto

- om du har ökad blödningsrisk som kan vara fallet om du har:
 - svår njursjukdom för vuxna, och måttlig till svår njursjukdom för barn och ungdomar eftersom njurfunktionen kan påverka den mängd läkemedel som har effekt i kroppen
 - om du tar andra läkemedel för att förhindra blodproppar (t.ex. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), vid byte av blodproppshämmande behandling eller om du har en ven- eller artärkateter som spolas med heparin för att hålla katetern öppen (se avsnitt ”Andra läkemedel och Xarelto”)
 - blödningsrubbnings
 - mycket högt blodtryck som inte kontrolleras med läkemedelsbehandling
 - mag- eller tarmsjukdom som kan leda till blödning, t.ex. inflammation i mage eller tarm, eller inflammation i matstrupe t.ex. på grund av refluxsjukdom (tillstånd då magsyra kommer upp i matstrupen) eller tumörer lokaliserade i magsäcken, tarmarna, könsorganen eller urinvägarna
 - problem med blodkärlen i ögonbotten (*retinopati*)
 - en lungsjukdom där luftrören vidgas och fylls av var (*bronkiektasi*), eller tidigare blödning från lungorna
- om du har en hjärtklaffsprotes
- om du vet att du har en sjukdom som kallas antifosfolipidsyndrom (en störning i immunsystemet som ökar risken för att få blodproppar). Informera i sådana fall din läkare, som kommer att besluta om behandlingen kan behöva ändras
- om din läkare konstaterar att ditt blodtryck är instabilt eller om annan behandling eller kirurgiskt ingrepp för att ta bort blodproppen från dina lungor planeras.

Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren innan du tar Xarelto. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med detta läkemedel och om du behöver övervakas noggrannare.

Om du behöver genomgå en operation

- är det mycket viktigt att ta Xarelto före och efter operationen vid exakt de tidpunkter som läkaren säger.
- om din operation medför en kateter eller injektion i ryggraden (t.ex. för epidural- eller spinalanestesi eller smärtlindring):
 - är det mycket viktigt att ta Xarelto före och efter injektionen eller borttagandet av katetern exakt vid de tider som läkaren talat om för dig.
 - tala omedelbart om för läkaren om du får domningar eller känner svaghet i benen eller får problem med tarmen eller blåsan efter avslutad bedövning eftersom det är nödvändigt med snabb vård.

Barn och ungdomar

Xarelto tabletter **rekommenderas inte till barn med en kroppsvikt under 30 kg.**

Det finns inte tillräcklig information om användning av Xarelto hos barn och ungdomar för indikationerna för vuxna.

Andra läkemedel och Xarelto

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

- **Om du tar**
 - vissa läkemedel för svampinfektioner (t.ex. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) såvida de inte endast appliceras på huden
 - ketokonazoltabletter (används för Cushings syndrom – när kroppen producerar för mycket kortisol)
 - vissa läkemedel för bakteriella infektioner (t.ex. klaritromycin, erytromycin)
 - vissa antiviralläkemedel för HIV/AIDS (t.ex. ritonavir)
 - andra läkemedel som minskar blodkoagulationen (t.ex. enoxaparin, klopido­grel eller vitamin K-antagonister som warfarin och acenokumarol)
 - antiinflammatoriska och smärtlindrande läkemedel (t.ex. naproxen eller acetylsalicylsyra)
 - dronedaron, ett läkemedel för att behandla onormala hjärtslag
 - vissa läkemedel mot depression (selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)).

Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren innan du tar Xarelto eftersom effekten av Xarelto kan öka. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med detta läkemedel och om du behöver övervakas noggrannare.

Om din läkare anser att du löper ökad risk att utveckla mag- eller tarmsår, kan du få förebyggande behandling mot detta.

- **Om du tar**
 - vissa läkemedel för behandling av epilepsi (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)
 - johannesört (*Hypericum perforatum*), ett traditionellt växtbaserat läkemedel som används mot lätt nedstämdhet och lindrig oro
 - rifampicin, ett antibiotikum.

Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren innan du tar Xarelto eftersom effekten av Xarelto kan minska. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med Xarelto och om du behöver övervakas noggrannare.

Graviditet och amning

Ta inte Xarelto om du är gravid eller ammar. Om det finns en möjlighet att du kan bli gravid ska du använda tillförlitligt preventivmedel under tiden du tar Xarelto. Om du blir gravid under tiden du tar detta läkemedel ska du omedelbart tala om det för läkaren som bestämmer hur du ska behandlas.

Körförmåga och användning av maskiner

Xarelto kan orsaka yrsel (vanlig biverkan) och svimning (mindre vanlig biverkan) (se avsnitt 4, Eventuella biverkningar). Du ska inte köra bil, cykla eller använda verktyg eller maskiner om du har dessa symtom.

Xarelto innehåller laktos och natrium

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill “natriumfritt”.

3. Hur du tar Xarelto

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Xarelto ska tas tillsammans med måltid.

Svälj helst tablett­en med vatten.

Om du har svårt att svälja tablett­en hel, prata med läkaren om andra sätt att ta Xarelto. Tablett­en kan krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis innan du tar den. Du ska äta mat omedelbart efter att du tagit blandningen.

Vid behov kan läkaren också ge dig den krossade Xarelto-tablett­en via en magsond.

Hur mycket du ska ta

Vuxna

- För att förhindra blodproppar i hjärnan (stroke) och andra blodkärl i kroppen:
Rekommenderad dos är en tablett Xarelto 20 mg en gång dagligen.
Om du har problem med njurarna, kan din dos behöva minskas till en tablett Xarelto 15 mg en gång dagligen.

Om du behöver ett ingrepp för att behandla blodpropp i hjärtats kärl (perkutan koronarintervention-PCI med insättning av en stent), kan dosen, baserat på begränsad tillgänglig erfarenhet, minskas till en tablett Xarelto 15 mg dagligen (eller till en tablett Xarelto 10 mg dagligen om du har nedsatt njurfunktion) i tillägg av blodplättshämmande läkemedel såsom klopido­grel.
- För att behandla blodproppar i venerna i benen och blodproppar i blodkärlen i lungorna, och förhindra att blodproppar återkommer:
Rekommenderad dos är en tablett Xarelto 15 mg två gånger dagligen under de första 3 veckorna. För behandling efter 3 veckor är rekommenderad dos en tablett Xarelto 20 mg en gång dagligen.
Efter minst 6 månaders blodproppsbehandling kan läkaren bestämma att fortsätta behandlingen med antingen en 10 mg tablett en gång dagligen eller en 20 mg tablett en gång dagligen.
Om du har problem med njurarna och tar en tablett Xarelto 20 mg en gång dagligen, kan din läkare besluta att minska dosen för behandling efter 3 veckor till en tablett Xarelto 15 mg en gång dagligen om risken för blödning är större än risken för att få en ny blodpropp.

Barn och ungdomar

Dosen Xarelto beror på kroppsvikt och kommer att beräknas av läkaren.

- Rekommenderad dos för barn och ungdomar med en **kroppsvikt på mellan 30 kg och under 50 kg** är en **Xarelto 15 mg**-tablett en gång dagligen.
- Rekommenderad dos för barn och ungdomar med en **kroppsvikt på 50 kg** eller mer är en **Xarelto 20 mg**-tablett en gång dagligen.

Ta varje dos Xarelto med dryck (t.ex. vatten eller juice) under en måltid. Ta tabletterna vid ungefär samma tid varje dag. Överväg att ställa ett larm som påminner dig.

För föräldrar eller vårdnadshavare: se till att barnet får i sig hela dosen.

Då Xarelto-dosen är baserad på kroppsvikt är det viktigt att komma till inbokade läkarbesök eftersom dosen kan behöva justeras om vikten förändras.

Justera aldrig Xarelto-dosen på egen hand. Läkaren kommer att justera dosen vid behov.

Dela inte tabletten i ett försök få en lägre dos. Om en lägre dos är nödvändig, använd Xarelto som granulat till oral suspension.

För barn och ungdomar som inte kan svälja tabletter hela ska Xarelto granulat till oral suspension användas. Om den orala suspensionen inte är tillgänglig kan du krossa Xarelto-tabletten och blanda den med vatten eller äppelmos omedelbart före intag. Åt någonting efter att du intagit denna blandning. Vid behov kan läkaren också ge den krossade Xarelto-tabletten via en magsond.

Om du spottar ut dosen eller kräks

- mindre än 30 minuter efter att du har tagit Xarelto, ta en ny dos
- mer än 30 minuter efter att du har tagit Xarelto, ta **inte** en ny dos. I detta fall, ta nästa Xarelto-dos vid den vanliga tidpunkten.

Kontakta läkaren om du upprepade gånger spottar ut dosen eller kräks efter att du har tagit Xarelto.

När du tar Xarelto

Ta tabletten/tabletterna varje dag tills läkaren talar om för dig att du ska sluta.

Försök ta tabletten/tabletterna vid samma tidpunkt varje dag så blir det lättare att komma ihåg.

Läkaren kommer att bestämma hur länge du ska fortsätta behandlingen.

För att förebygga blodproppar i hjärnan (stroke) och i andra blodkärl i din kropp:
Om din hjärtrytm behöver återställas till det normala genom en procedur som kallas konvertering ska Xarelto tas vid de tider som läkaren talat om för dig.

Om du har glömt att ta Xarelto

- Vuxna, barn och ungdomar:
- Om du tar en 20 mg tablett eller en 15 mg tablett en gång dagligen och har glömt en dos, ta den så snart du kommer ihåg det. Ta inte mer än en tablett under en dag för att kompensera för glömd tablett. Ta nästa tablett följande dag och fortsätt sedan att ta en tablett en gång dagligen som vanligt.
- Vuxna:
- Om du tar en 15 mg tablett två gånger dagligen och har glömt en dos, ta den så snart du kommer ihåg det. Ta inte mer än två 15 mg tabletter under en dag. Om du glömmar att ta en dos kan du ta två 15 mg tabletter samtidigt för att få sammanlagt två tabletter (30 mg) på en dag. Fortsätt nästa dag med att ta en 15 mg tablett två gånger dagligen som vanligt.

Om du har tagit för stor mängd av Xarelto

Kontakta din läkare omedelbart om du har tagit för många Xarelto-tabletter. Risken för blödning ökar om du tar för mycket Xarelto.

Om du slutar att ta Xarelto

Sluta inte att ta Xarelto utan att först tala med din läkare, eftersom Xarelto behandlar och förhindrar allvarliga tillstånd.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Xarelto orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Liksom andra liknande läkemedel som minskar bildningen av blodproppar, kan Xarelto orsaka blödning som ibland kan vara livshotande. Kraftig blödning kan leda till ett plötsligt blodtrycksfall (chock). I vissa fall är blödningen kanske inte uppenbar.

Tala omedelbart om för din läkare om du upplever någon av följande biverkningar:

- **Tecken på blödning**

- Blödning i hjärnan eller inuti huvudet (symtom kan vara huvudvärk, ensidig svaghet, kräkningar, krampanfall, minskad medvetenhetsnivå och nackstyvhet). En allvarlig medicinsk nödsituation. Sök genast läkare!
- långvarig eller kraftig blödning
- ovanlig svaghet, trötthet, blekhet, yrsel, huvudvärk, oförklarlig svullnad, andfåddhet, bröstsmärta eller kärlkramp

Läkaren kan bestämma att du ska övervakas noggrannare eller ändra behandlingen.

- **Tecken på allvarlig hudreaktion**

- kraftiga hudutslag som sprider sig, blåsor eller såriga slemhinnor, t.ex i munnen eller ögonen (Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys).
- en biverkning som orsakar utslag, feber, inflammation i inre organ, onormala blodvärden och systemisk sjukdom (DRESS-syndrom).

Frekvensen för dessa biverkningar är mycket sällsynt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare).

- **Tecken på allvarliga allergiska reaktioner**

- svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller svalg, svårigheter att svälja, utslag, andningssvårigheter, plötsligt blodtrycksfall.

Frekvensen av allvarliga allergiska reaktioner är mycket sällsynt (anafylaktiska reaktioner, inkl anafylaktisk chock kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare) och mindre vanliga (angioödem och allergiskt ödem kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).

Fullständig lista över eventuella biverkningar konstaterade hos vuxna, barn och ungdomar

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- minskning av antalet röda blodkroppar, vilket kan göra huden blek och orsaka svaghet eller andfåddhet
- blödning i mage eller tarm, blödning i urinvägar eller könsorgan (inklusive blod i urinen och riklig menstruationsblödning), näsblödning, blödning från tandköttet
- blödning i ögat (inklusive blödning från ögonvitorna)
- blödning i vävnad eller hålrum i din kropp (blodutgjutning, blåmärke)
- blodig hosta
- blödning i huden eller under huden
- blödning efter en operation
- sipprande av blod eller vätska från ett kirurgiskt sår
- svullnad i armar eller ben
- smärta i armar eller ben
- försämrad njurfunktion (kan ses i prover som tas av läkaren)
- feber
- ont i magen, magbesvär, illamående eller kräkning, förstoppning, diarré
- lågt blodtryck (symtom kan vara att du känner dig yr eller svimmar när du reser dig upp)
- minskad allmän kraft och energi (svaghet, trötthet), huvudvärk, yrsel
- utslag, klåda i huden
- blodtester kan visa en ökning av vissa leverenzzymer

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- blödning i hjärnan eller inuti huvudet (se ovan, tecken på blödning)
- blödning i en led vilket kan ge smärta och svullnad
- trombocytopeni (lågt antal blodplättar, vilka är celler som hjälper blodet att levra sig)
- allergiska reaktioner, inklusive allergiska hudreaktioner
- försämrad leverfunktion (kan ses i prover som tas av läkaren)
- blodtester kan visa en ökning av bilirubin, vissa bukspottkörtel- eller leverenzzymer eller av antalet blodplättar
- svimning
- sjukdomskänsla
- snabbare puls
- muntorrhet
- nässelfeber

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare)

- blödning i en muskel
- gallstas (minskat gallflöde), hepatit inkl. hepatocellulär skada (inflammerad lever inkl. leverskada)
- gulfärgning av huden och ögonen (gulsot)
- lokal svullnad
- blodutgjutning (hematom) i lumsken; en komplikation av en åtgärd i hjärtat, där en kateter sätts in för att behandla trånga kransartärer i hjärtat (pseudoaneurysm)

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- ackumulering av eosinofila granulocyter, en typ av vita blodkroppar som orsakar inflammation i lungorna (eosinofil lunginflammation)

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- njursvikt efter en allvarlig blödning

- blödning i njuren, ibland med förekomst av blod i urinen, vilket leder till att njurarna inte fungerar som de ska (antikoagulantirelaterad nefropati)
- ökat tryck i muskler i ben eller armar efter en blödning, vilket kan leda till smärta, svullnad, ändrad sinnesförmåelse, domning eller förlamning (kompartmentsyndrom efter en blödning)

Biverkningar hos barn och ungdomar

Generellt observerades samma biverkningar hos barn och ungdomar som behandlades med Xarelto som hos vuxna och de var främst av lindrig till måttlig svårighetsgrad.

Biverkningar som observerades oftare hos barn och ungdomar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- huvudvärk
- feber
- näsblödning
- kräkningar

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- ökad hjärtfrekvens
- blodprov kan visa förhöjt bilirubin (ett gallpigment)
- trombocytopeni (lågt antal blodplättar som är celler som hjälper blodet att levra sig)
- kraftig menstruationsblödning

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- blodprov kan visa förhöjda nivåer av en undergrupp av bilirubin (direkt bilirubin, gallpigment).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Xarelto ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg.dat och på varje blister eller burk efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

Krossade tabletter

Krossade tabletter är hållbara i vatten eller äppelmos i upp till 4 timmar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rivaroxaban. Varje tablett innehåller 15 mg eller 20 mg rivaroxaban.
- Övriga innehållsämnen är:
Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, laktosmonohydrat, hypromellos (2910), natriumlaurylsulfat, magnesiumstearat. Se avsnitt 2 "Xarelto innehåller laktos och natrium"
Tablettens filmdragering: makrogol (3350), hypromellos (2910), titandioxid (E 171), röd järnoxid (E 172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Xarelto 15 mg filmdragerade tabletter är röda, runda, bikonvexa och märkta med BAYER-korset på en sida och ”15” och en triangel på den andra sidan.

De levereras i blister

- i kartonger om 10, 14, 28, 42 och 98 filmdragerade tabletter eller
- i endosblister i kartonger om 10 x 1 och 100 x 1 eller
- i multipelförpackning med 10 kartonger som var och en innehåller 10 x 1 filmdragerade tabletter eller
- i burkar med 100 filmdragerade tabletter.

Xarelto 20 mg filmdragerade tabletter är brunröda, runda, bikonvexa och märkta med BAYER-korset på en sida och ”20” och en triangel på den andra sidan.

De levereras

- i blister i kartonger om 10, 14, 28, och 98 filmdragerade tabletter eller
- i endosblister i kartonger om 10 x 1 och 100 x 1 eller
- i multipelförpackning med 10 kartonger som var och en innehåller 10 x 1 filmdragerade tabletter eller
- i burkar med 100 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tillverkare

Tillverkaren kan identifieras med hjälp av tillverkningsnumret som är tryckt på kartongens sida och på varje blister eller flaska:

- Om de två första bokstäverna är BX, är tillverkaren
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland
- Om de två första bokstäverna är IT, är tillverkaren
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Italien
- Om de två första bokstäverna är BT, är tillverkaren
Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 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

Lietuva

UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Denna bipacksedel ändrades senast

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

Bipacksedel: Information till användaren

Xarelto 15 mg filmdragerade tabletter

Xarelto 20 mg filmdragerade tabletter

Upptrappingsförpackning

Ska inte användas av barn.
rivaroxaban

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar symtom som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Xarelto är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Xarelto
3. Hur du tar Xarelto
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xarelto ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Xarelto är och vad det används för

Xarelto innehåller den aktiva substansen rivaroxaban och används till vuxna för att:

- behandla blodproppar i venerna i benen (djup ventrombos) och i blodkärlen i lungorna (lungemboli), och förhindra att blodproppar återkommer i blodkärlen i benen och/eller lungorna.

Xarelto tillhör en grupp läkemedel som kallas *antikoagulantia*. Den fungerar genom att blockera en blodkoagulationsfaktor (faktor Xa) och minskar därmed blodets benägenhet att levra sig.

2. Vad du behöver veta innan du tar Xarelto

Ta inte Xarelto

- om du är allergisk mot rivaroxaban eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- om du blöder mycket
- om du har en sjukdom eller tillstånd i något av kroppens organ som ökar risken för allvarlig blödning (t.ex. magsår, skada eller blödning i hjärnan, nyligen genomgången kirurgi i hjärnan eller ögonen)
- om du tar läkemedel för att hindra blodet att levra sig (t.ex. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), förutom vid byte av blodproppshämmande behandling eller om du har en ven- eller artärkateter som spolas med heparin för att hålla katetern öppen
- om du har en leversjukdom som leder till ökad blödningsrisk
- om du är gravid eller ammar.

Ta inte Xarelto och tala om för läkaren om något av detta gäller dig.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Xarelto.

Var särskilt försiktig med Xarelto

- om du har ökad blödningsrisk som kan vara fallet om du har:
 - svår njursjukdom eftersom njurfunktionen kan påverka den mängd läkemedel som har effekt i kroppen
 - om du tar andra läkemedel för att förhindra blodproppar (t.ex. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), vid byte av blodproppshämmande behandling eller om du har en ven- eller artärkateter som spolats med heparin för att hålla katetern öppen (se avsnitt "Andra läkemedel och Xarelto")
 - blödningsrubbningsar
 - mycket högt blodtryck som inte kontrolleras med läkemedelsbehandling
 - mag- eller tarmsjukdom som kan leda till blödning, t.ex. inflammation i mage eller tarm, eller inflammation i matstrupe t.ex. på grund av refluxsjukdom (tillstånd då magsyra kommer upp i matstrupen) eller tumörer lokaliserade i magsäcken, tarmarna, könsorganen eller urinvägarna
 - problem med blodkärlen i ögonbotten (*retinopati*)
 - en lungsjukdom där luftrören vidgas och fylls av var (*bronkiektasi*), eller tidigare blödning från lungorna
- om du har en hjärtklaffsprotos
- om du vet att du har en sjukdom som kallas antifosfolipidsyndrom (en störning i immunsystemet som ökar risken för att få blodproppar). Informera i sådana fall din läkare, som kommer att besluta om behandlingen kan behöva ändras
- om din läkare konstaterar att ditt blodtryck är instabilt eller om annan behandling eller kirurgiskt ingrepp för att ta bort blodproppen från dina lungor planeras.

Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren innan du tar Xarelto. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med detta läkemedel och om du behöver övervakas noggrannare.

Om du behöver genomgå en operation

- är det mycket viktigt att ta Xarelto före och efter operationen vid exakt de tidpunkter som läkaren säger.
- om din operation medför en kateter eller injektion i ryggraden (t.ex. för epidural- eller spinalanestesi eller smärtlindring):
 - är det mycket viktigt att ta Xarelto före och efter injektionen eller borttagandet av katetern exakt vid de tider som läkaren talat om för dig.
 - tala omedelbart om för läkaren om du får domningar eller känner svaghet i benen eller får problem med tarmen eller blåsan efter avslutad bedövning eftersom det är nödvändigt med snabb vård.

Barn och ungdomar

Xarelto upptrappningsförpackning **rekommenderas inte till barn eller ungdomar under 18 års ålder** eftersom den är särskilt utformad för initiering av behandling av vuxna patienter och inte är lämplig för användning till barn och ungdomar.

Andra läkemedel och Xarelto

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

- **Om du tar**
 - vissa läkemedel för svampinfektioner (t.ex. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) såvida de inte endast appliceras på huden
 - ketokonazoltabletter (används för Cushings syndrom – när kroppen producerar för mycket kortisol)
 - vissa läkemedel för bakteriella infektioner (t.ex. klaritromycin, erytromycin)
 - vissa antiviralläkemedel för HIV/AIDS (t.ex. ritonavir)
 - andra läkemedel som minskar blodkoagulationen (t.ex. enoxaparin, klopido­grel eller vitamin K-antagonister som warfarin och acenokumarol)
 - antiinflammatoriska och smärtlindrande läkemedel (t.ex. naproxen eller acetylsalicylsyra)
 - dronedaron, ett läkemedel för att behandla onormala hjärtslag
 - vissa läkemedel mot depression (selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)).

Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren innan du tar Xarelto eftersom effekten av Xarelto kan öka. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med detta läkemedel och om du behöver övervakas noggrannare.

Om din läkare anser att du löper ökad risk att utveckla mag- eller tarmsår, kan du få förebyggande behandling mot detta.

- **Om du tar**
 - vissa läkemedel för behandling av epilepsi (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)
 - johannesört (*Hypericum perforatum*), ett traditionellt växtbaserat läkemedel som används mot lätt nedstämdhet och lindrig oro
 - rifampicin, ett antibiotikum.

Om något av ovanstående gäller dig, tala om det för läkaren innan du tar Xarelto eftersom effekten av Xarelto kan minska. Läkaren kommer då att bestämma om du ska behandlas med Xarelto och om du behöver övervakas noggrannare.

Graviditet och amning

Ta inte Xarelto om du är gravid eller ammar. Om det finns en möjlighet att du kan bli gravid ska du använda tillförlitligt preventivmedel under tiden du tar Xarelto. Om du blir gravid under tiden du tar detta läkemedel ska du omedelbart tala om det för läkaren som bestämmer hur du ska behandlas.

Körförmåga och användning av maskiner

Xarelto kan orsaka yrsel (vanlig biverkan) och svimning (mindre vanlig biverkan) (se avsnitt 4, Eventuella biverkningar). Du ska inte köra bil, cykla eller använda verktyg eller maskiner om du har dessa symtom.

Xarelto innehåller laktos och natrium

Om du inte tål vissa sockerarter, bör du kontakta din läkare innan du tar detta läkemedel.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar Xarelto

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Xarelto ska tas tillsammans med måltid.

Svälj helst tablett­en med vatten.

Om du har svårt att svälja tablett­en hel, prata med läkaren om andra sätt att ta Xarelto. Tablett­en kan krossas och blandas med vatten eller äppelmos precis innan du tar den. Du ska äta mat omedelbart efter att du tagit blandningen.

Vid behov kan läkaren också ge dig den krossade Xarelto-tablett­en via en magsond.

Hur mycket du ska ta

Rekommenderad dos är en tablett Xarelto 15 mg två gånger dagligen under de första 3 veckorna. För behandling efter 3 veckor är rekommenderad dos en tablett Xarelto 20 mg en gång dagligen.

Denna Xarelto 15 mg och 20 mg upptrappningsförpackning är endast för de första 4 veckornas behandling. När denna förpackning tagit slut, kommer behandlingen att fortsätta med Xarelto 20 mg en gång dagligen, så som läkaren har talat om för dig.

Om du har problem med njurarna, kan din läkare besluta att minska dosen för behandling efter 3 veckor till en tablett Xarelto 15 mg en gång dagligen om risken för blödning är större än risken för att få en ny blodpropp.

När du tar Xarelto

Ta tablett/tabletterna varje dag tills läkaren talar om för dig att du ska sluta.

Försök ta tablett/tabletterna vid samma tidpunkt varje dag så blir det lättare att komma ihåg.

Läkaren kommer att bestämma hur länge du ska fortsätta behandlingen.

Om du har tagit för stor mängd av Xarelto

Kontakta din läkare omedelbart om du har tagit för många Xarelto-tabletter. Risken för blödning ökar om du tar för mycket Xarelto.

Om du har glömt att ta Xarelto

- Om du tar en 15 mg tablett två gånger dagligen och har glömt en dos, ta den så snart du kommer ihåg det. Ta inte mer än två 15 mg tabletter under en dag. Om du glömmet att ta en dos kan du ta två 15 mg tabletter samtidigt för att få sammanlagt två tabletter (30 mg) på en dag. Fortsätt nästa dag med att ta en 15 mg tablett två gånger dagligen som vanligt.
- Om du tar en 20 mg tablett en gång dagligen och har glömt en dos, ta den så snart du kommer ihåg det. Ta inte mer än en tablett under en dag för att kompensera för glömd tablett. Ta nästa tablett följande dag och fortsätt sedan att ta en tablett en gång dagligen som vanligt.

Om du slutar att ta Xarelto

Sluta inte att ta Xarelto utan att först tala med din läkare, eftersom Xarelto behandlar och förhindrar allvarliga tillstånd.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan Xarelto orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Liksom andra liknande läkemedel som minskar bildningen av blodproppar, kan Xarelto orsaka blödning som ibland kan vara livshotande. Kraftig blödning kan leda till ett plötsligt blodtrycksfall (chock). I vissa fall är blödningen kanske inte uppenbar.

Tala omedelbart om för din läkare om du upplever någon av följande biverkningar:

- **Tecken på blödning**
 - Blödning i hjärnan eller inuti huvudet (symtom kan vara huvudvärk, ensidig svaghet, kräkningar, krampanfall, minskad medvetenhetsnivå och nackstyvhet). En allvarlig medicinsk nödsituation. Sök genast läkare!
 - långvarig eller kraftig blödning
 - ovanlig svaghet, trötthet, blekhet, yrsel, huvudvärk, oförklarlig svullnad, andfåddhet, bröstsmärta eller kärlkramp, som kan vara tecken på blödning

Läkaren kan bestämma att du ska övervakas noggrannare eller ändra behandlingen.

- **Tecken på allvarlig hudreaktion**

- kraftiga hudutslag som sprider sig, blåsor eller såriga slemhinnor, t.ex i munnen eller ögonen (Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys).
- en biverkning som orsakar utslag, feber, inflammation i inre organ, onormala blodvärden och systemisk sjukdom (DRESS-syndrom).

Frekvensen för dessa biverkningar är mycket sällsynt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare).

- **Tecken på allvarliga allergiska reaktioner**

- svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller svalg, svårigheter att svälja, utslag, andningssvårigheter, plötsligt blodtrycksfall.

Frekvensen av allvarliga allergiska reaktioner är mycket sällsynt (anafylaktiska reaktioner, inkl anafylaktisk chock kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare) och mindre vanliga (angioödem och allergiskt ödem kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).

Fullständig lista över eventuella biverkningar

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- minskning av antalet röda blodkroppar, vilket kan göra huden blek och orsaka svaghet eller andfåddhet
- blödning i mage eller tarm, blödning i urinvägar eller könsorgan (inklusive blod i urinen och riklig menstruationsblödning), näsblödning, blödning från tandköttet
- blödning i ögat (inklusive blödning från ögonvitorna)
- blödning i vävnad eller hålrum i din kropp (blodutgjutning, blåmärke)
- blodig hosta
- blödning i huden eller under huden
- blödning efter en operation
- sipprande av blod eller vätska från ett kirurgiskt sår
- svullnad i armar eller ben
- smärta i armar eller ben
- försämrad njurfunktion (kan ses i prover som tas av läkaren)
- feber
- ont i magen, magbesvär, illamående eller kräkning, förstoppning, diarré
- lågt blodtryck (symtom kan vara att du känner dig yr eller svimmar när du reser dig upp)
- minskad allmän kraft och energi (svaghet, trötthet), huvudvärk, yrsel
- utslag, klåda i huden
- blodtester kan visa en ökning av vissa leverenzymmer

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- blödning i hjärnan eller inuti huvudet (se ovan, tecken på blödning)
- blödning i en led vilket kan ge smärta och svullnad
- trombocytopeni (lågt antal blodplättar, vilka är celler som hjälper blodet att levra sig)
- allergiska reaktioner, inklusive allergiska hudreaktioner
- försämrad leverfunktion (kan ses i prover som tas av läkaren)
- blodtester kan visa en ökning av bilirubin, vissa bukspottkörtel- eller leverenzymmer eller av antalet blodplättar
- svimning
- sjukdomskänsla
- snabbare puls
- muntorrhet
- nässelfeber

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare)

- blödning i en muskel
- gallstas (minskat gallflöde), hepatit inkl. hepatocellulär skada (inflammation i lever inkl. leverskada)
- gulfärgning av huden och ögonen (gulsot)
- lokal svullnad

- blodutgjutning (hematom) i lumsken; en komplikation av en åtgärd i hjärtat, där en kateter sätts in för att behandla trånga kransartärer i hjärtat (pseudoaneurysm)

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- ackumulering av eosinofila granulocyter, en typ av vita blodkroppar som orsakar inflammation i lungorna (eosinofil lunginflammation)

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- njursvikt efter en allvarlig blödning
- blödning i njuren, ibland med förekomst av blod i urinen, vilket leder till att njurarna inte fungerar som de ska (antikoagulantirelaterad nefropati)
- ökat tryck i muskler i ben eller armar efter en blödning, vilket kan leda till smärta, svullnad, ändrad sinnesförmåelse, domning eller förlamning (kompartmentsyndrom efter en blödning)

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Xarelto ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg.dat och på varje fickförpackning efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel har inga särskilda förvaringsanvisningar.

Krossade tabletter

Krossade tabletter är hållbara i vatten eller äppelmos i upp till 4 timmar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rivaroxaban. Varje tablett innehåller 15 mg alternativt 20 mg rivaroxaban.
- Övriga innehållsämnen är:
Tablettkärna: mikrokristallin cellulosa, kroscarmellosnatrium, laktosmonohydrat, hypromellos (2910), natriumlaurilsulfat, magnesiumstearat. Se avsnitt 2 "Xarelto innehåller laktos och natrium".
Tablettens filmdragering: makrogol (3350), hypromellos (2910), titandioxid (E 171), röd järnoxid (E 172).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Xarelto 15 mg filmdragerade tabletter är röda, runda, bikonvexa och märkta med BAYER-korset på en sida och "15" och en triangel på den andra sidan.

Xarelto 20 mg filmdragerade tabletter är brunröda, runda, bikonvexa och märkta med BAYER-korset på en sida och "20" och en triangel på den andra sidan.

Upptäppningsförpackning för de första fyra veckorna: varje förpackning med 49 filmdragerade tabletter för de första fyra veckornas behandling innehåller:

42 filmdragerade tabletter med 15 mg rivaroxaban och 7 filmdragerade tabletter med 20 mg rivaroxaban i en fickförpackning.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tillverkare

Tillverkaren kan identifieras med hjälp av tillverkningssatsnumret som är tryckt på kartongens sida och på varje blister eller flaska:

- Om de två första bokstäverna är BX, är tillverkaren
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland
- Om de två första bokstäverna är IT, är tillverkaren
Bayer HealthCare Manufacturing Srl.
Via delle Groane, 126
20024 Garbagnate Milanese
Italien
- Om de två första bokstäverna är BT, är tillverkaren
Bayer Bitterfeld GmbH
Ortsteil Greppin, Salegaster Chaussee 1
06803 Bitterfeld-Wolfen
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 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

Lietuva

UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Norge

Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Κύπρος
NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Sverige
Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Denna bipacksedel ändrades senast

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

Bipacksedel: Information till användaren

Xarelto 1 mg/ml granulat till oral suspension rivaroxaban

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig. Denna bipacksedel har skrivits till patienten ("dig") och den förälder eller vårdpersonal som ger detta läkemedel till ett barn.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig eller barnet. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar liknande symtom.
- Om du eller barnet får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Xarelto är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar eller ger Xarelto
3. Hur du tar eller ger Xarelto
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Xarelto ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Xarelto är och vad det används för

Xarelto innehåller den aktiva substansen rivaroxaban.

Xarelto tillhör en grupp läkemedel som kallas *antikoagulantia*. Det fungerar genom att blockera en blodkoagulationsfaktor (faktor Xa) och minskar därmed blodets benägenhet att levra sig och bilda proppar.

Xarelto används till fullgångna nyfödda barn, spädbarn och småbarn, barn och ungdomar under 18 år för att:

- behandla blodproppar och förebygga återkommande blodproppar i venerna eller blodkärlen i lungorna, efter minst 5 dagars initial behandling med läkemedel som injiceras mot blodproppar.

Läs och följ bruksanvisningen som medföljer detta läkemedel eftersom den visar hur du bereder och tar eller ger Xarelto oral suspension.

2. Vad du behöver veta innan du tar eller ger Xarelto

Ta eller ge inte Xarelto om du eller barnet

- är allergisk/allergiskt mot rivaroxaban eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- blöder mycket
- har en sjukdom eller tillstånd i något av kroppens organ som ökar risken för allvarlig blödning (t.ex. magsår, skada eller blödning i hjärnan, nyligen genomgången kirurgi i hjärnan eller ögonen)
- tar läkemedel för att hindra blodet att levra sig (t.ex. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin), förutom vid
 - byte av blodproppshämmande behandling
 - spolning av en ven- eller artärkateter med heparin för att hålla katetern öppen
- har en leversjukdom som leder till ökad blödningsrisk
- är gravid eller ammar.

Ta eller ge inte Xarelto och tala om för läkaren om något av detta gäller dig eller barnet.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan Xarelto används om:

- du eller barnet har ökad blödningsrisk. Detta kan vara fallet vid:

- måttlig till svår njursjukdom eftersom njurfunktionen kan påverka den mängd läkemedel som har effekt i kroppen
- om du eller barnet tar andra läkemedel för att förhindra blodproppar (t.ex. warfarin, dabigatran, apixaban eller heparin) om dessa inte är absolut nödvändiga (se avsnittet "Ta inte eller ge inte Xarelto")
- blödningsrubbnings
- mycket högt blodtryck som inte kontrolleras med läkemedelsbehandling
- mag- eller tarmsjukdom som kan leda till blödning, t.ex. inflammation i mage eller tarm, eller inflammation i matstrupe på grund av sjukdom då magsyra kommer upp i matstrupen eller tumörer lokaliserade i magsäcken, tarmarna, könsorganen eller urinvägarna
- problem med blodkärlen i ögonbotten (*retinopati*)
- en lungsjukdom där luftrören vidgas och fylls av var (*bronkiektasi*), eller tidigare blödning från lungorna
- du eller barnet har en hjärtklaffsprotos
- du eller barnet har en sjukdom som kallas antifosfolipidsyndrom (en störning i immunsystemet som ökar risken för att få blodproppar)
- ditt eller barnets blodtryck är instabilt
- annan behandling eller kirurgiskt ingrepp planeras för att ta bort blodpropp från lungorna.

Om något av ovanstående gäller dig eller barnet, tala om det för läkaren innan du tar eller ger Xarelto. Läkaren kommer då att bestämma om du eller barnet ska behandlas med detta läkemedel och om du behöver övervakas noggrannare.

Ge inte Xarelto till barn under 6 månader som

- är födda före graviditetsvecka 37
- väger under 2,6 kg
- har matats eller ammat mindre än 10 dagar.

I dessa fall kan dosering av Xarelto inte fastställas med tillförlitlighet då det inte har studerats hos barn med dessa förutsättningar.

Om du eller barnet behöver genomgå en operation

- Det är det mycket viktigt att ta eller ge Xarelto före och efter operationen vid exakt de tidpunkter som läkaren säger.
- Om operationen medför en kateter eller injektion i ryggraden (t.ex. för epidural- eller spinalanestesi eller smärtlindring):
 - är det mycket viktigt att ta eller ge Xarelto före och efter injektionen eller borttagandet av katetern exakt vid de tider som läkaren har talat om för dig.
 - tala omedelbart om för läkaren om du eller barnet får domningar eller känner svaghet i benen eller får problem med tarmen eller blåsan efter avslutad bedövning. I dessa fall är det nödvändigt med snabb vård.

Barn och ungdomar

Xarelto oral suspension är avsedd för användning till patienter under 18 år för att behandla blodproppar och förebygga återkommande blodproppar i venerna eller blodkärlen i lungorna. Det finns inte tillräcklig information om dess användning hos barn och ungdomar för andra indikationer.

Andra läkemedel och Xarelto

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du eller barnet tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, inklusive receptfria läkemedel.

- **Om du eller barnet tar:**
 - vissa läkemedel för svampinfektioner (t.ex. flukonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol) såvida de inte endast används på huden
 - ketokonazoltabletter (används för Cushings syndrom – när kroppen producerar för mycket kortisol)
 - vissa läkemedel för bakteriella infektioner (t.ex. klaritromycin, erytromycin)
 - vissa läkemedel mot hiv/AIDS (t.ex. ritonavir)
 - andra läkemedel som minskar blodkoagulationen (t.ex. enoxaparin, klopido­grel eller vitamin K-antagonister som warfarin och acenokumarol)
 - läkemedel för att lindra inflammation och smärta (t.ex. naproxen eller acetylsalicylsyra)
 - dronedaron, ett läkemedel för att behandla onormala hjärtslag
 - vissa läkemedel mot depression (selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) eller serotonin- och noradrenalinåterupptagshämmare (SNRI)).

Om något av ovanstående gäller dig eller barnet, tala om det för läkaren innan du tar eller ger Xarelto eftersom effekten av Xarelto kan öka. Läkaren kommer då att bestämma om du eller barnet ska behandlas med detta läkemedel och om du eller barnet behöver övervakas noggrannare. Om läkaren anser att du eller barnet löper ökad risk att utveckla mag- eller tarmsår, kan förebyggande behandling mot detta vara nödvändig.

- **Om du eller barnet tar**
 - vissa läkemedel för att behandla epilepsi (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)
 - johannesört (*Hypericum perforatum*), ett traditionellt växtbaserat läkemedel som används mot lätt nedstämdhet och lindrig oro
 - rifampicin, ett antibiotikum.

Om något av ovanstående gäller dig eller barnet, tala om det för läkaren innan du tar eller ger Xarelto eftersom effekten av Xarelto kan minska. Läkaren kommer då att bestämma om du eller barnet ska behandlas med Xarelto och behöver övervakas noggrannare.

Graviditet och amning

- Om du eller ungdomen är gravid eller ammar, ta eller ge inte Xarelto.
- Om det finns en möjlighet att du eller ungdomen kan bli gravid ska ett tillförlitligt preventivmedel användas under tiden Xarelto tas.
- Om du eller ungdomen blir gravid under tiden detta läkemedel tas, tala omedelbart om det för läkaren som bestämmer hur behandlingen ska fortsätta.

Körförmåga och användning av maskiner

Xarelto kan orsaka yrsel och svimning. Du eller barnet ska inte köra bil, cykla eller använda några verktyg eller maskiner vid dessa symtom.

Xarelto innehåller natriumbensoat och natrium

Detta läkemedel innehåller 1,8 mg natriumbensoat (E 211) per ml oral suspension. Natriumbensoat (E211) kan öka risken för gulsot (gulaktig hud och ögon) hos nyfödda (upp till 4 veckors ålder).

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per milliliter, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur du tar eller ger Xarelto

Ta eller ge alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Kontrollera att korrekt information om hur mycket och hur ofta Xarelto ska tas eller ges är skrivet på avsedd plats på förpackningen. Be annars apotekspersonal eller läkare att tillhandahålla den relevanta informationen.

Bruksanvisning

Hur du bereder och tar eller ger Xarelto oral suspension:

- Läs bruksanvisningen som medföljer förpackningen och
- Titta på instruktionsfilmen som du kan nå via QR-koden i patientkortet som följer med detta läkemedel.

Hur Xarelto tas eller ges

Ta eller ge Xarelto oral suspension i samband med matning (bröstmjölk eller välling) eller tillsammans med mat. Varje Xarelto-dos måste sväljas med en normal portion vätska (exempelvis 20 ml för barn i åldern 6 månader upp till 240 ml för ungdomar). Denna normala portion kan omfatta vanlig mängd dryck som används för matning (t.ex. bröstmjölk, bröstmjölksersättning, välling).

Läkaren kan också ge den orala suspensionen via en magsond.

Hur stor mängd som ska tas eller ges

Dosen Xarelto beror på patientens kroppsvikt. Den beräknas av läkaren som en mängd (volym) i milliliter (ml) av den orala suspensionen. Volymen ska mätas upp med hjälp av den blå sprutan antingen 1 ml eller 5 ml eller 10 ml-spruta, se tabell 1) som medföljer detta läkemedel. Läkaren ordinerar rätt volym och vilken spruta som ska användas.

Läkaren talar om för dig hur stor mängd av den orala suspensionen du eller ditt barn måste ta.

Nedan finns den tabell som läkaren använder. **Justera inte dosen på egen hand.**

Allt material för att bereda och administrera den orala suspensionen medföljer detta läkemedel (utom dricksvatten). Använd bara icke-kolsyrat vatten för att undvika bubblor. **Använd endast den medföljande sprutan** för att administrera Xarelto för att säkerställa korrekt dosering. Använd inte någon annan metod för att administrera lösningen, t.ex. alternativ spruta, sked etc.

Eftersom Xarelto-dosen är baserad på kroppsvikt är det viktigt att komma till inbokade läkarbesök eftersom dosen kan behöva justeras om vikten förändras, särskilt för barn under 12 kg. Detta säkerställer att barnet får rätt dos av Xarelto.

Tabell 1: Rekommenderad dos Xarelto till barn

Kroppsvikt [kg]	Mängd per dostillfälle *	Antal dostillfällen per dag	Total dygnsdos*	Använd blå spruta med volymen
2,6 till under 3	0,8 ml	3 gånger	2,4 ml	1 ml
3 till under 4	0,9 ml		2,7 ml	5 ml
4 till under 5	1,4 ml		4,2 ml	
5 till under 7	1,6 ml		4,8 ml	
7 till under 8	1,8 ml		5,4 ml	
8 till under 9	2,4 ml		7,2 ml	
9 till under 10	2,8 ml		8,4 ml	
10 till under 12	3,0 ml		9,0 ml	
12 till under 30	5,0 ml	2 gånger	10,0 ml	5 ml eller 10 ml
30 till under 50	15,0 ml	en gång	15,0 ml	10 ml
50 eller mer	20,0 ml		20,0 ml	
* 1 ml av den orala suspensionen motsvarar 1 mg rivaroxaban				

Läkaren kan också ordinera tabletter om du eller barnet kan svälja tabletter och väger minst 30 kg.

När Xarelto ska ges eller tas

Ta eller ge den orala suspensionen enligt ordination varje dag tills läkaren säger åt dig att du ska sluta. Ta eller ge den orala suspensionen varje dag vid ungefär samma tid. Överväg att ställa in ett larm som påminner dig. Se till att barnet får i sig hela dosen.

Om läkaren har sagt åt dig att ta eller ge Xarelto:

- en gång dagligen, gör detta med cirka 24 timmars mellanrum
- två gånger dagligen, gör detta med cirka 12 timmars mellanrum
- tre gånger dagligen, gör detta med cirka 8 timmars mellanrum.

Läkaren avgör hur länge du eller barnet behöver fortsätta med behandlingen.

Om du eller barnet spottar ut dosen eller kräks

- mindre än 30 minuter efter intag av Xarelto, ta eller ge en ny dos.
- mer än 30 minuter efter intag av Xarelto, ta eller ge **inte** en ny dos. Fortsätt att ta eller ge nästa Xarelto-dos vid den vanliga tidpunkten.

Kontakta läkaren om du eller barnet upprepade gånger spottar ut eller kräks efter att ta tagit Xarelto.

Om du glömmer att ta eller ge Xarelto

- **Om du tar eller ger Xarelto en gång dagligen**, ta eller ge den glömda Xarelto-dosen så fort du kommer ihåg det på samma dag. Om detta inte är möjligt, hoppa över denna dos. Ta eller ge sedan nästa Xarelto-dos följande dag. Ta eller ge inte mer än en dos per dag.
- **Om du tar eller ger Xarelto två gånger dagligen:**
 - Glömd morgondos: Ta eller ge den glömda dosen så fort du kommer ihåg det. Du kan ta eller ge den tillsammans med kvälldosen.
 - Glömd kvälldos: Du kan endast ta eller ge den glömda dosen samma kväll. Ta eller ge inte två doser nästa morgon.
- **Om du tar eller ger Xarelto tre gånger dagligen**, kompensera inte för den glömda dosen. Fortsätt med nästa dos som vanligt (given var 8:e timme).

Dagen efter en glömd dos, fortsätt enligt läkarens ordination en, två eller tre gånger dagligen.

Om du har tagit eller gett för stor mängd av Xarelto

Kontakta din läkare omedelbart om du har tagit eller gett för stor mängd Xarelto oral suspension. Risken för blödning ökar om du tar eller ger för mycket Xarelto.

Om du slutar att ta eller ge Xarelto

Sluta inte med Xarelto utan att först tala med din läkare, eftersom Xarelto behandlar och förhindrar allvarliga tillstånd.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Liksom andra liknande blodproppshämmande läkemedel kan Xarelto orsaka blödning som ibland kan vara livshotande. Kraftig blödning kan leda till ett plötsligt blodtrycksfall (chock). I vissa fall är blödningen kanske inte uppenbar.

Tala omedelbart om för din läkare om du eller barnet upplever någon av följande biverkningar:

- **Tecken på blödning**
 - Blödning i hjärnan eller inuti huvudet (symtom kan omfatta huvudvärk, svaghet i en kroppshalva, kräkningar, krampanfall, nedsatt medvetandegrad och nackstelhet. En allvarlig medicinsk akut situation. Sök genast läkare!)
 - långvarig eller kraftig blödning
 - ovanlig svaghet, trötthet, blekhet, yrsel, huvudvärk, oförklarlig svullnad, andfåddhet, bröstsmärta eller kärlkramp

Läkaren kan bestämma att du eller barnet ska övervakas noggrannare eller ändra behandlingen.

- **Tecken på allvarliga hudreaktioner**

- kraftiga hudutslag som sprider sig, blåsor eller såriga slemhinnor, t.ex i munnen eller ögonen (Stevens-Johnsons syndrom/toxisk epidermal nekrolys).
- en biverkning som orsakar utslag, feber, inflammation i inre organ, onormala blodvärden och systemisk sjukdom (DRESS-syndrom).

Frekvensen för dessa biverkningar är mycket sällsynt (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare).

- **Tecken på allvarliga allergiska reaktioner**

- svullnad av ansikte, läppar, mun, tunga eller svalg, svårigheter att svälja, utslag, andningssvårigheter, plötsligt blodtrycksfall.

Frekvensen för allvarliga allergiska biverkningar är mycket sällsynt (anafylaktiska reaktioner, inkl anafylaktisk chock; kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare) och mindre vanliga (angioödem och allergiskt ödem; kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare).

Fullständig lista över eventuella biverkningar konstaterade hos vuxna samt barn och ungdomar:

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- minskning av antalet röda blodkroppar, vilket kan göra huden blek och orsaka svaghet eller andfåddhet
- blödning i mage eller tarm, blödning i urinvägar eller könsorgan (inklusive blod i urinen och riklig menstruationsblödning), näsblödning, blödning från tandköttet
- blödning i ögat (inklusive blödning från ögonvitorna)
- blödning i vävnad eller hålrum i din kropp (blodutgjutning, blåmärke)
- blodig hosta
- blödning i huden eller under huden
- blödning efter en operation
- sipprande av blod eller vätska från ett kirurgiskt sår
- svullnad i armar eller ben
- smärta i armar eller ben
- försämrad njurfunktion (kan ses i prover som tas av läkaren)
- feber
- ont i magen, magbesvär, illamående eller kräkning, förstoppning, diarré
- lågt blodtryck (symtom kan vara att du känner dig yr eller svimmar när du reser dig upp)
- minskad allmän kraft och energi (svaghet, trötthet), huvudvärk, yrsel
- utslag, klåda i huden
- blodtester kan visa en ökning av vissa leverenzzymer

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- blödning i hjärnan eller inuti huvudet (se ovan möjliga biverkningar som kan vara tecken på blödning)
- blödning i en led vilket kan ge smärta och svullnad
- trombocytopeni (lågt antal blodplättar, vilka är celler som hjälper blodet att levra sig)
- allergiska reaktioner, inklusive allergiska hudreaktioner
- försämrad leverfunktion (kan ses i prover som tas av läkaren)
- blodtester kan visa en ökning av bilirubin, vissa bukspottkörtel- eller leverenzzymer eller av antalet blodplättar
- svimning
- sjukdomskänsla
- snabbare puls
- muntorrhet
- nässelfeber

Sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 1000 användare)

- blödning i en muskel
- gallstas (minskat gallflöde), hepatit inkl. hepatocellulär skada (inflammation i lever inkl. leverskada)
- gulfärgning av huden och ögonen (gulsot)
- lokal svullnad
- blodutgjutning (hematom) i lumsken; en komplikation av en åtgärd i hjärtat, där en kateter sätts in för att behandla trånga kransartärer i hjärtat (pseudoaneurysm)

Mycket sällsynta biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare)

- ackumulering av eosinofila granulocyter, en typ av vita blodkroppar som orsakar inflammation i lungorna (eosinofil lunginflammation)

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)

- njursvikt efter en allvarlig blödning
- blödning i njuren, ibland med förekomst av blod i urinen, vilket leder till att njurarna inte fungerar som de ska (antikoagulantirelaterad nefropati)
- ökat tryck i muskler i ben eller armar efter en blödning, vilket kan leda till smärta, svullnad, ändrad sinnesförmåelse, domning eller förlamning (kompartmentsyndrom efter en blödning)

Biverkningar hos barn och ungdomar

Generellt var biverkningarna observerade hos barn och ungdomar behandlade med Xarelto liknande de som observerades hos vuxna och var främst av lindrig till måttlig svårighetsgrad.

Biverkningar som observerades oftare hos barn och ungdomar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- huvudvärk
- feber
- näsblödning
- kräkningar

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- ökad hjärtfrekvens
- blodprov kan visa förhöjt bilirubin (ett gallpigment)
- trombocytopeni (lågt antal blodplättar som är celler som hjälper blodet att levera sig)
- kraftig menstruationsblödning

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- blodprov kan visa förhöjda nivåer av en undergrupp av bilirubin (direkt bilirubin, gallpigment).

Rapportering av biverkningar

Om du eller barnet får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Xarelto ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg.dat och på flaska efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Efter beredning är suspensionens hållbarhet 14 dagar i rumstemperatur.

Förvaras vid högst 30 °C.

Får inte frysas. Förvaras upprätt efter beredning.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rivaroxaban. En glasflaska innehåller antingen

- 51,7 mg rivaroxaban, för tillsättning av 50 ml vatten
- eller 103,4 mg rivaroxaban, för tillsättning av 100 ml vatten.

Efter beredning innehåller varje ml suspension 1 mg rivaroxaban.

- Övriga innehållsämnen är:
Vattenfri citronsyra (E330), hypromellos (2910), mannitol (E 421), mikrokristallin cellulosa, natriumkarboximetylellulosa, natriumbensoat (E 211) (se avsnitt 2 "Xarelto innehåller natriumbensoat och natrium"), sukralos (E 955), xantangummi (E 415), sött och gräddigt smakämne (består av smakämnen, maltodextrin (majs), propylenglykol (E 1520) och gummi arabicum (akaciagummi, E 414).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Xarelto granulat till oral suspension är vitt granulat i en glasflaska med ett barnskyddande skruvlock.

Förpackningsstorlekar

- För barn som väger **mindre än 4 kg**:
Kartong med en brun glasflaska innehållande 2,625 g granulat (motsvarande 51,7 mg rivaroxaban), två 1 ml blå sprutor, en 50 ml spruta för vatten och en adapter.
- För barn som väger **4 kg eller mer**:
Kartong med en brun glasflaska innehållande 5,25 g granulat (motsvarande 103,4 mg rivaroxaban), två 5 ml och två 10 ml blå sprutor, en 100 ml spruta för vatten och en adapter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Den individuella viktjusterade dosvolymen och doseringsfrekvensen ska specificeras av förskrivaren. Detta ska antecknas på ytterförpackningen när den ges till föräldrar, vårdnadshavare eller patienter.

Följ noga bruksanvisningen som medföljer varje förpackning.

Titta på instruktionsfilmen som du kan nå via QR-koden i patientkortet som följer med detta läkemedel.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Lietuva

UAB Bayer
Tel: +370-5-233 68 68

България

Байер България ЕООД
Тел: +359-(0)2-424 72 80

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420-266 101 111

Magyarország

Bayer Hungária KFT
Tel: +36-1-487 4100

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 235 000

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-23-799 1000

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372-655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30-210-618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél (N° vert): +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354-540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-3978 1

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357-22-48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371-67 84 55 63

Norge

Bayer AS
Tlf: +47-23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 460

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40-(0)21-529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421-(0)2-59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358-(0)20-78521

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

Denna bipacksedel ändrades senast

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

Bruksanvisning

Bruksanvisning

Xarelto 1 mg/ml

Flaska med 2,625 g granulat för beredning av oral suspension

Aktiv substans: rivaroxaban

Beredning och administrering av den orala suspensionen (granulat-vattenblandning)

Ordlista och symboler

- Granulat: pulver (tillhandahålls i flaskan) som innehåller aktiv substans
- Spruta för vatten: 50 ml-sprutor används för att mäta upp och tillsätta 50 ml vatten till flaskan innehållande Xarelto granulat.
- Suspension: granulat-vattenblandning (ska sväljas)
- Blå spruta: spruta med blå kolv för att dra upp och ge Xarelto via munnen



Försiktighet: Läs bruksanvisningen för relevant information om varningar och försiktighet.



Läs bruksanvisningen



Skydda mot solljus



Skydda mot fukt



Tillverkare



Tillverkningsdatum



Utgångsdatum



Referensnummer



Batchnummer



Ska endast ges via munnen



Blå spruta – en patient, flergångsbruk



Spruta för vatten – endast för engångsbruk, får ej återanvändas



Använd inte om förpackningen är skadad



Medicinteknisk produkt



CE-märkning

Innan du börjar

- Läs alla avsnitt i bruksanvisningen noga innan du använder Xarelto första gången och före administrering av varje dos.
- Titta på instruktionsfilmen som du kan nå via QR-koden i patientkortet som följer med detta läkemedel.
- Försäkra dig om att du förstår anvisningarna innan du börjar. Kontakta läkaren om det är något du inte förstår.
- Ytterligare information om Xarelto finns i bipacksedeln.

Förpackningens innehåll

Varje Xarelto-förpackning innehåller följande komponenter:



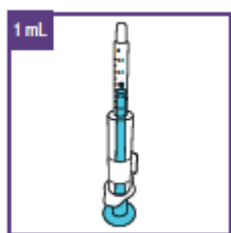
1 flaska med barnskyddande skruvlock innehållande Xarelto granulat.



1 förpackad spruta för vatten (endast för engångsbruk)



1 förpackad flaskadapter



2 förpackade blå 1 ml-sprutor



1 bruksanvisning (detta dokument)



1 bipacksedel

Innehåller viktig information om Xarelto.



1 patientkort

Viktig information vid en akut situation.

Ska alltid bäras av patienten och visas upp för läkare och tandläkare före behandling.



Varningsinformation:

Packa **inte** upp de enskilda komponenterna förrän du uppmanas att göra det.
Använd **inte** Xarelto om någon av komponenterna har öppnats eller är skadad.
Använd **inte** Xarelto efter det utgångsdatum som anges på kartongen.

Varningar och försiktighet

- Använd **endast** dricksvatten utan kolsyra för att bereda suspensionen för att undvika bubblor. Med det menas att du kan använda antingen
 - färskt kranvatten eller
 - mineralvatten utan kolsyra.
- För att säkerställa korrekt koncentration av Xarelto är det mycket viktigt att exakt mängd vatten tillsätts till granulatet i flaskan.
 - Använd sprutan för vatten för att mäta upp 50 ml vatten, se nedan för mer information.
 - Mät upp den mängd vatten som ska tillsättas flaskan mycket noga.
- Efter beredning kan suspensionen användas i 14 dagar om den förvaras i rumstemperatur. Se till att anteckna suspensionens utgångsdatum (beredningsdatum plus 14 dagar) på den därför avsedda platsen på flasketiketten.
- Förvara suspensionen vid högst 30 °C. Får **inte** frysas.
Om suspensionen har förvarats i kylskåp, låt suspensionen anta rumstemperatur innan du drar upp den ordinerade dosen.
- Skaka suspensionen efter den initiala beredningen i **minst 60 sekunder**
- Skaka suspensionen i flaskan i **minst 10 sekunder** före varje administrering.
- Det är mycket viktigt att den ordinerade dosvolymen av Xarelto administreras.
 - Se till att du vet vilken dos och hur ofta Xarelto ska ges. Fråga läkaren eller apotekspersonalen om du inte vet den ordinerade dosen eller hur ofta Xarelto ska ges.
 - Ställ in den blå sprutan noggrant enligt den ordinerade volymen.
 - Administrera den ordinerade dosen med hjälp av den blå sprutan. Följ läkarens instruktion angående hur många gånger per dag du ska ta den ordinerade dosen.
 - Kontrollera om det finns luftbubblor i den blå sprutan innan den orala suspensionen administreras.
- Om ditt barn upprepade gånger inte får i sig hela den ordinerade dosen eller spottar ut en del av den, kontakta barnets läkare för att få veta vad du ska göra.
- Mellan doseringar, förvara den orala suspensionen utom syn- och räckhåll för barn.
- Spara bruksanvisningen så att du kan gå tillbaka till den senare under användningen av Xarelto.

Användning av Xarelto

- Xarelto suspension är endast avsedd för oral användning.
- Xareltos volym och doseringsfrekvens beror på barnets vikt och kommer därmed att förändras om ditt barn får Xarelto under en längre tid.
 - Barnets läkare informerar dig om den rätta dosen.
 - **Ändra inte dosen själv**
 - Använd **alltid** den volym som ordinerats av barnets läkare och ha den korrekta dosen och doseringen antecknad på det därför avsedda fältet på förpackningens utsida.
Om detta inte är antecknat i fältet, be barnets läkare eller apotekspersonal att tillhandahålla gällande information.
- Följ den detaljerade bruksanvisningar som lämnas i nedanstående avsnitt.
Var noga med att följa anvisningarna om administrering (se bipacksedeln).

1. Beredning av den oral suspensionen

Steg 1.1: Beredning – Förbered dig

Beredningen av suspensionen görs med varje ny förpackning.

Innan du bereder suspensionen:



a. Tvätta händerna grundligt med tvål och vatten och torka dem efteråt.



b. Kontrollera utgångsdatumet på förpackningens etikett.
Använd **inte** läkemedlet om utgångsdatumet har passerats.

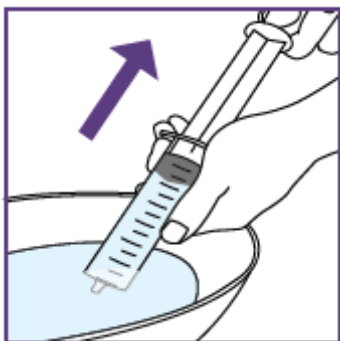
c. Ta fram följande ytterligare komponenter:

- Behållare med minst 150 ml vatten:
 - Antingen färskt kranvatten eller mineralvatten utan kolsyra.
 - Vattnet ska vara rumstempererat.
- Papper för att torka upp eventuellt spill.

Steg 1.2: Tillsätt nödvändig volym vatten

När du påbörjar en ny förpackning ska du endast använda nya komponenter från den nya förpackningen.

a. Ta ut 50 ml-sprutan för vatten ur sin förpackning.



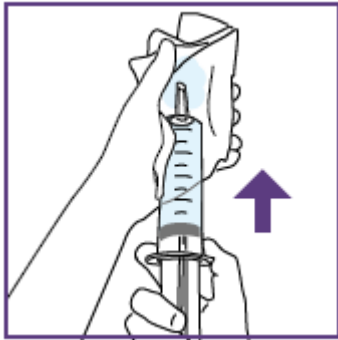
b. Stick ner öppningen på sprutan för vatten i vattenbehållaren.

c. Dra upp en större volym än 50 ml.

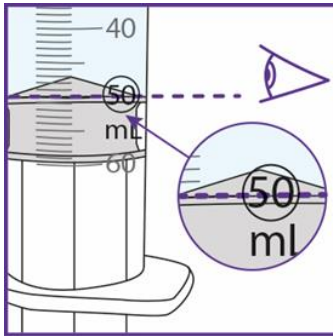
Du gör detta genom att dra kolven mot dig, och se till att öppningen på sprutan för vatten stannar under vattenytan hela tiden. Detta kommer undvika luftbubblor i sprutan.

d. Lyft upp sprutan ur vattnet.

- e. Vänd sprutan för vatten så att spetsen pekar uppåt.
→ Eventuella luftbubblor kommer att stiga mot sprutans spets när den vänds uppåt.
Knacka med fingrarna för att få luftbubblor att fortsätta stiga mot spetsen.

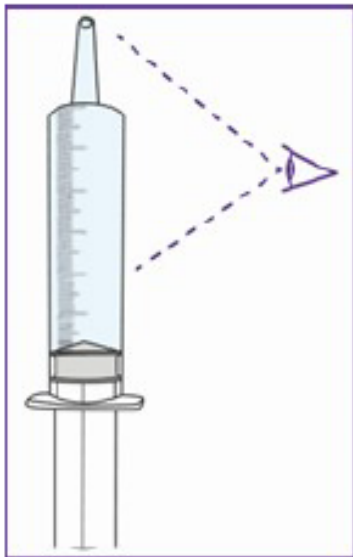


- f. Tryck in kolvstången tills kolvens övre ring når 50 ml-strecket.
→ När du trycker in kolven kan vatten rinna ut ur sprutans spets. Detta vatten kan torkas upp med en servett.



Varningsinformation:

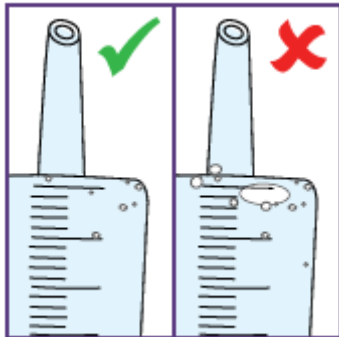
Den övre ringen på den svarta kolven **måste vara exakt i linje med 50 ml-strecket** för att få rätt koncentration på suspensionen.



g. Fortsätt att hålla sprutan för vatten med öppningen uppåt och kontrollera noga att vattnet i sprutan:

- har rätt volym,
- inte innehåller luftbubblor.

Små luftbubblor utgör ingen fara, men stora bubblor är kritiskt. Se nedan förklaring angående vad du ska göra.



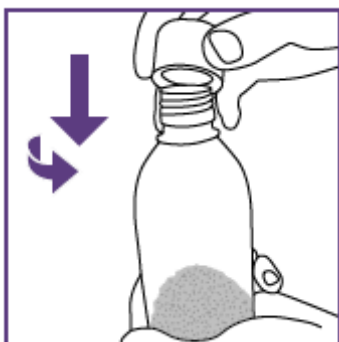
h. **Om sprutan inte fyllts korrekt eller innehåller för mycket luft:**

- Töm sprutan för vatten.
- Upprepa steg b. till h.

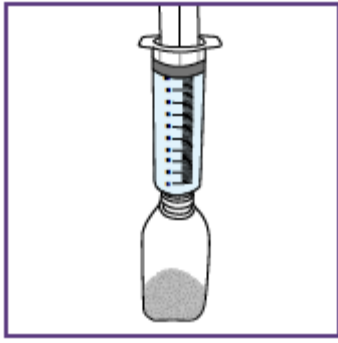
Steg 1.3. Tillsätt vatten till granulatet

a. **Om granulatet i flaskan verkar ha klumpat ihop sig:**

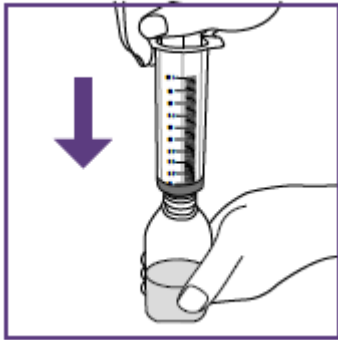
- Slå försiktigt flaskan mot handen.
- **Var försiktig** eftersom flaskan är av glas.



b. Skruva av det barnskyddande locket på flaskan (tryck ner och vrid moturs).



c. Placera den fyllda sprutan med vatten i flasköppningen.

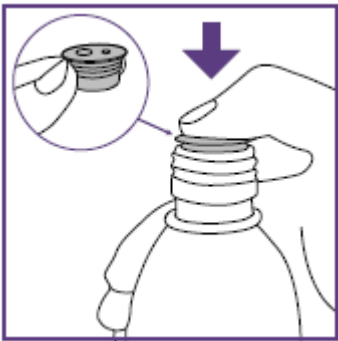


- d. Håll flaskan stadigt.
- e. Tryck in kolven långsamt.
Hela vattenvolymen måste överföras till flaskan.
- f. Kasta sprutan för vatten i hushållsavfallet.

Steg 1.4 Sätt i adaptern och blanda den orala suspensionen

Adaptern används för att fylla den blå sprutan med suspension.

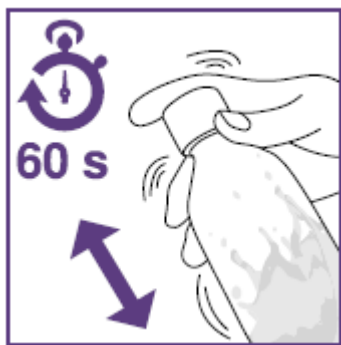
a. Ta ut flaskadaptern ur sin förpackning.



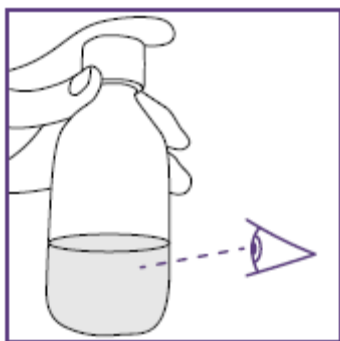
b. Tryck ner adaptern helt och hållet i flaskans hals.



c. Förslut flaskan ordentligt med skruvlocket.



- d. Skaka flaskan **varsamt** i **minst 60 sekunder**.
→ Detta görs för att blanda suspension väl.



- e. Kontrollera att suspension har blandats väl:

- utan klumpar
- utan fällningar.



Varningsinformation:

För att säkerställa korrekt dos får suspensionen **inte** innehålla **några** klumpar eller fällningar.

- f. **Om klumpar eller sediment förekommer**, upprepa steg d. till f.
→ När inga klumpar eller fällning finns kvar är suspensionen klar att användas.

Tillsätt inte mer vatten till flaskan.

Suspensionen har en hållbarhet på 14 dagar i rumstemperatur.



- g. Anteckna utgångsdatumet för den nyligen beredda suspensionen på flaskans etikett.

Beredningsdatum + 14 dagar.

Det piktogram som visas är endast ett exempel.

2. Ställ in den ordinerade dosen med varje ny blå spruta

För att förhindra överdosering eller underdosering krävs en exakt dos av suspensionen.

Innan du tar första dosen ur flaskan får den medföljande blå sprutan endast ställas in i enlighet med den dos som barnets läkare har ordinerat. Denna information återfinns på det därför avsedda stället på förpackningen. Om ingen information har angetts, kontakta barnets läkare eller apotekspersonal.

När dosen har ställts in kan samma blå spruta användas för samtliga doseringar från flaskan med suspension som bereddades i steg 1.

När dosen har ställts in på den blå sprutan kan den inte ändras.

Den blå sprutan har en skala (ml).

Skalan på den blå 1 ml-spruta börjar på 0,2 ml.

Graderingstrecken är i steg om 0,1 ml.

Obs!

Ta inte av den avtagbara etiketten förrän du uppmanas att göra det i bruksanvisningen

Den blå sprutan har en **röd** knapp med vilken volymen kan justeras. Denna knapp är till en början täckt av en avtagbar etikett. Genom att trycka på den röda knappen ställs volymen in, vilket bara kan göras en gång. Tryck **inte** på den **röda** knappen förrän du uppmanas att göra det i bruksanvisningen. När den **röda** knappen har tryckts in går det inte längre att justera volymen.

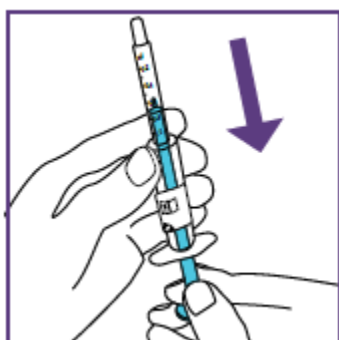


- a. Kontrollera dosen som anges i respektive fält på förpackningens utsida.

b. Om denna information saknas:

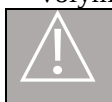
Be apotekspersonal eller läkare att tillhandahålla den.

- c. Håll den blå sprutan med spetsen vänd uppåt.



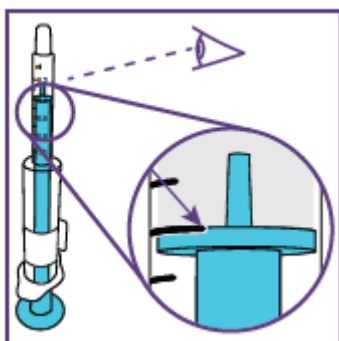
- d. Dra ut kolvstången **långsamt** tills den övre kanten når markeringen för den volym som ska administreras.

→ När kolvstången förflyttas hörs ett "klick" för varje justerbart volymsteg.



Varningsinformation:

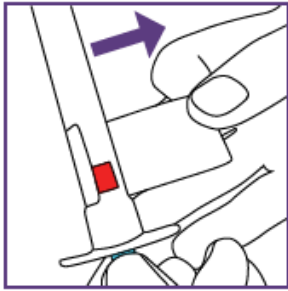
Den övre kanten på kolven **måste vara exakt i linje** med den korrekta markeringen för den volym som ska administreras.



Den bild som visas är endast ett exempel. Din volym kan vara annorlunda.

Var försiktig, dra inte ut kolven längre än till den volym som ska administreras.

Var försiktig, tryck inte på etiketten medan du drar ut kolven.



- e. Dra av etiketten på den blå sprutan **helt och hållet**.
 → Du kan nu se **röda** knappen för inställning av volym.
 f. Kontrollera kolvens läge igen. Kontrollera att den övre kanten på kolven är exakt i linje med den korrekta markeringen för den volym som ska administreras.
 g. **Om läget för den blå kolven inte överensstämmer med erforderlig volym:**
 Justera så att det stämmer.

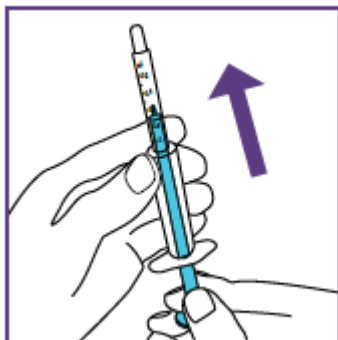


- h. Om positionen av den blå kolven matchar önskad volym, tryck på den **röda** knappen för att låsa justeringen.
 → Den erforderliga dosen är nu inställd.
 → Om du trycker på den röda knappen hörs ytterligare ett klick.
 Klicket kommer inte att höras därefter.



Varningsinformation:

Om du märker att fel dos har valts (den röda knappen har tryckts in när kolven var i fel position) använd rätt blå reservspruta. Upprepa steg a. till h. med den nya blå sprutan.



- i. Tryck in kolven uppåt i den blå sprutan tills det tar stopp. Den blå sprutan kan nu användas.

3. Administrering av den orala suspensionen

Följ stegen som beskrivs ovan för varje erforderlig administrering.

Steg 3.1: Blanda den orala suspensionen

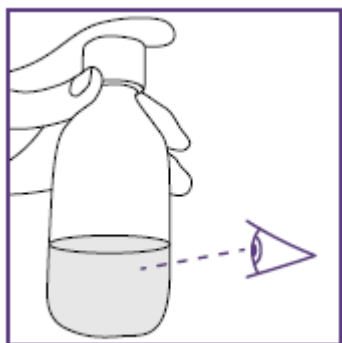


Varningsinformation:

Låt suspensionen anta rumstemperatur om den har förvarats i kylskåp.



- a. Skaka flaskan **försiktigt i minst 10 sekunder** före varje dos.
→ Detta görs för att suspensionen ska blandas väl.

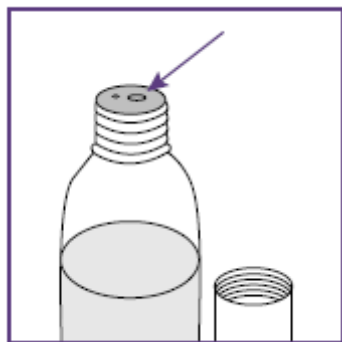


- b. Kontrollera att suspensionen har blandats väl, dvs:

- inga klumpar
- inga fällningar.

- c. **Om klumpar eller fällningar förekommer:**
upprepa steg a. och b.

- d. När flaskan skakas kan skum bildas.
Låt flaskan stå tills skummet lösts upp.



- e. Skruva av locket på flaskan, men behåll adaptern på övre delen av flaskan.

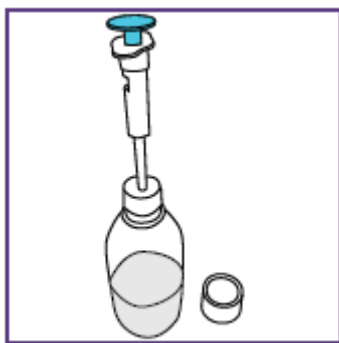
Obs!

Den större öppningen som syns på adaptern används för att ansluta den blå sprutan.

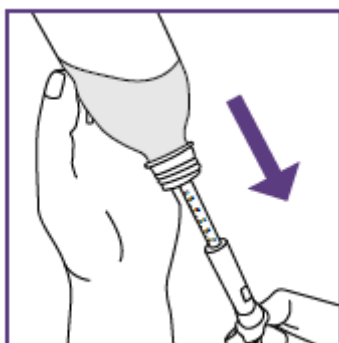
Det ska inte finnas någon vätska på flaskadaptern.

- f. **Om det finns vätska på adaptern:**
Torka bort vätskan med en ren servett.

Steg 3.2: Dra upp erforderlig dos

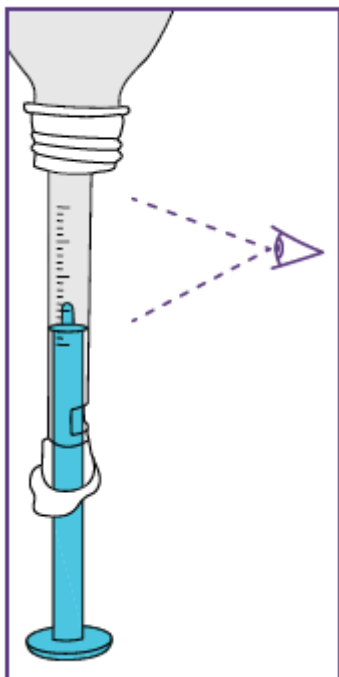


a. Behåll flaskan i upprätt position. För in spetsen av den blå sprutan **helt** i den större öppningen på adaptern.

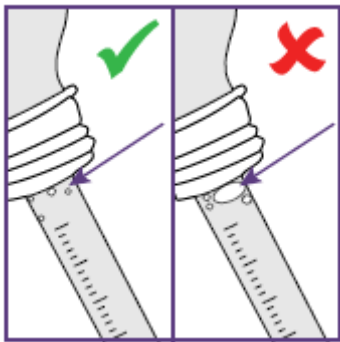


b. Vänd upp och ned på flaskan.

c. Dra **långsamt** i den blå kloven tills det tar stopp (dvs. tills den inställda dosen har nåtts).



d. Kontrollera noga om det finns luft i den blå sprutan. Mindre luftbubblor utgör ingen fara.

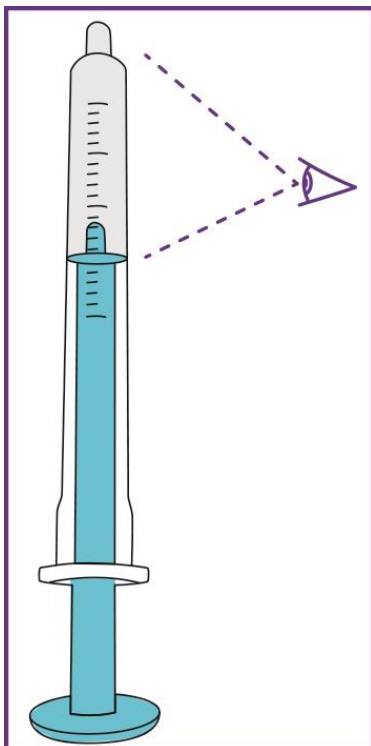


e. Vid större luftbubblor:

- Tryck in kolven i den blå sprutan igen tills det tar stopp för att överföra suspension tillbaka till flaskan.
- Upprepa steg b. till e.

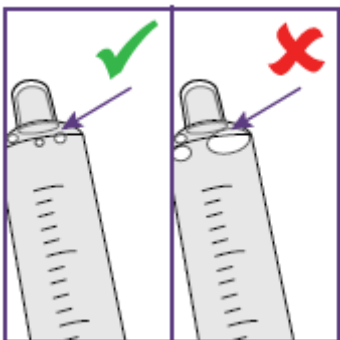
f. Placera flaskan i upprätt läge igen.

g. Dra **försiktigt** ut den blå sprutan ur adaptern.



h. Håll den blå spruta upprätt och kontrollera:

- att spetsen på sprutan är fylld
- att den blå sprutan har fyllts med den rätta dosen
- att inga stora luftbubblor av betydelse förekommer.



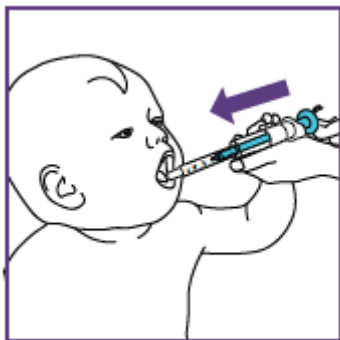
i. Vid större bubblor eller bubblor i spetsen:

- För in spetsen av den blå sprutan hela vägen i den större öppningen på flaskadaptern.
- Tryck in kolven i den blå sprutan igen tills det tar stopp för att överföra suspension tillbaka till flaskan.
- Upprepa steg b. till h till inga större bubblor syns.

j. Förslut flaskan med skruvlocket.

Administrera suspensionen omedelbart efter att den blå sprutan har fyllts (steg 3.3).

Steg 3.3: Ge ordinerad dos



- Stick in den blå sprutan i patientens mun.
- Rikta spetsen mot kinden för att möjliggöra naturlig nedsväljning.
- Tryck in kolvstången **långsamt** tills det tar stopp (den blå sprutan är helt tom).
- Försäkra dig om att patienten har svält hela dosen.



Varningsinformation:

Patienten måste svälja hela läkemedelsdosen.

Om hela dosen upprepat inte sväljs ner eller om patienten kräks, kontakta läkaren för att få veta vad du ska göra.



- Se till att patienten dricker en normal portion vätska.
 - För t.ex. ett spädbarn på 6 månader kan detta vara 20 ml.
 - Detta kan också vara amning.

4. Rengöring och förvaring

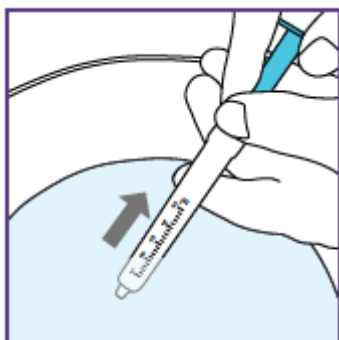
Den blå sprutan måste rengöras efter varje användning.

Följ nedanstående steg för att rengöra enheten. Sammanlagt krävs **tre** rengöringscykler föra att säkerställa korrekt rengöring.

Innan du börjar måste du ha följande till hands för steg 4.1:

- Två behållare (t.ex. en kopp eller en skål)
 - en behållare fylld med dricksvatten,
 - en andra, tom, behållare.

Steg 4.1: Rengöring



- Stick ner spetsen av den blå sprutan i behållaren med vatten.
- Dra upp vatten tills det inte går att dra ut kolven längre.



c. Töm ut innehållet i den blå sprutan i den tomma behållaren.

d. Upprepa steg a. till c. **ytterligare två gånger.**

e. Efter rengöring, tryck in kolven igen tills det tar stopp.

f. Torka sprutan utvändigt med en ren servett.

	Varningsinformation:
	▪ Rengör inte den blå sprutan i diskmaskin. ▪ Koka aldrig sprutan.

Steg 4.2: Förvaring

Förvara den blå sprutan på en ren och torr plats tills nästa användning, t.ex. förvara den i Xarelto-förpackningen som du fick.

Förvaras i skydd mot solljus.

	Varningsinformation:
--	-----------------------------

Den blå sprutan **kan användas i upp till 14 dagar.**

Förvara suspensionen vid högst 30 °C.

	Varningsinformation:
--	-----------------------------

Suspensionen får **inte** frysas.

Den beredda suspensionen är hållbar i rumstemperatur i upp till 14 dagar (beredningsdatum plus 14 dagar).

Förvara Xarelto utom syn- och räckhåll för barn.

Förvaras upprätt efter beredning.

5. Kassering

Ej använt läkemedel och avfall, sprutor och adapter ska kasseras enligt gällande anvisningar.

6. Skada/Funktionsfel

Alla allvarliga incidenter som inträffar i samband med produkten ska rapporteras till tillverkaren och den behöriga myndigheten i ditt land.

Bruksanvisning

Bruksanvisning

Xarelto 1 mg/ml

Flaska med 5,25 g granulat för beredning av oral suspension

Aktiv substans: rivaroxaban

Beredning och administrering av den orala suspensionen (granulat-vattenblandning)

Ordlista och symboler

- Granulat: pulver (tillhandahålls i flaskan) som innehåller aktiv substans
- Spruta för vatten: 100 ml-sprutor används för att mäta upp och tillsätta 100 ml vatten till flaskan innehållande Xarelto granulat.
- Suspension: granulat-vattenblandning (ska sväljas)
- Blå spruta: spruta med blå kolv för att dra upp och ge Xarelto via munnen

	Försiktighet: Läs bruksanvisningen för relevant information som relaterar till varningar och försiktighet.
	Läs bruksanvisningen
	Skydda mot solljus
	Skydda mot fukt
	Tillverkare
	Tillverkningsdatum
	Utgångsdatum
	Referensnummer
	Batchnummer

	Ska endast ges via munnen
	Blå spruta – en patient, flergångsbruk
	Spruta för vatten – endast för engångsbruk, får ej återanvändas
	Använd inte om förpackningen är skadad
	Medicinteknisk produkt
	CE-märkning

Innan du börjar

- Läs alla avsnitt i bruksanvisningen noga innan du använder Xarelto första gången och före administrering av varje dos.
- Titta på instruktionsfilmen som du kan nå via QR-koden i patientkortet som följer med detta läkemedel.
- Försäkra dig om att du förstår anvisningarna innan du börjar. Kontakta läkaren om det är något du inte förstår.
- Ytterligare information om Xarelto finns i bipacksedeln.

Förpackningens innehåll

Varje Xarelto-förpackning innehåller följande komponenter:



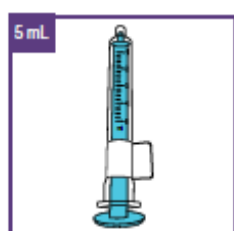
1 flaska med barnskyddande skruvlock innehållande Xarelto granulat.



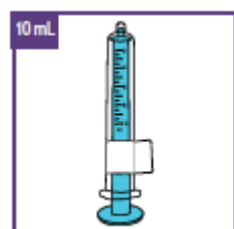
1 förpackad spruta för vatten (endast för engångsbruk)



1 förpackad flaskadapter



2 förpackade blå 5 ml-sprutor



2 förpackade blå 10 ml-sprutor



1 bruksanvisning (detta dokument)



1 bipacksedel
Innehåller viktig information om Xarelto.



1 patientkort

Viktig information vid en akut situation.

Ska alltid bäras av patienten och visas upp för läkare och tandläkare före behandling.



Varningsinformation:

Packa **inte** upp de enskilda komponenterna förrän du uppmanas att göra det.
Använd **inte** Xarelto om någon av komponenterna har öppnats eller är skadad.
Använd **inte** Xarelto efter det utgångsdatum som anges på kartongen.

Varningar och försiktighet

- Använd **endast** dricksvatten utan kolsyra för att bereda suspensionen för att undvika bubblor. Med det menas att du kan använda antingen
 - färskt kranvatten eller
 - mineralvatten utan kolsyra.
- För att säkerställa korrekt koncentration av Xarelto är det mycket viktigt att exakt mängd vatten tillsätts till granulatet i flaskan.
 - Använd sprutan för vatten för att mäta upp 100 ml vatten, se nedan för mer information.
 - Mät upp den mängd vatten som ska tillsättas flaskan mycket noga.
- Efter beredning kan suspensionen användas i 14 dagar om den förvaras i rumstemperatur. Se till att anteckna suspensionens utgångsdatum (beredningsdatum plus 14 dagar) på den därför avsedda platsen på flasketiketten.
- Förvara suspensionen vid högst 30 °C. Får **inte** frysas.
Om suspensionen har förvarats i kylskåp, låt suspensionen anta rumstemperatur innan du drar upp den ordinerade dosen.
- Skaka suspensionen efter den initiala beredningen **minst 60 sekunder**
- Skaka suspensionen i flaskan i **minst 10 sekunder** före varje administrering.
- Det är mycket viktigt att den ordinerade dosvolymen av Xarelto administreras.
 - Se till att du vet vilken dos och hur ofta Xarelto ska ges. Fråga läkaren eller apotekspersonalen om du inte vet den ordinerade dosen eller hur ofta Xarelto ska ges.
 - Ställ in den blå sprutan noggrant enligt den ordinerade volymen.
 - Administrera den ordinerade dosen med hjälp av den blå sprutan. Följ läkarens instruktion angående hur många gånger per dag du ska ta den ordinerade dosen.
 - Kontrollera om det finns luftbubblor i den blå sprutan innan den orala suspensionen administreras.
- Om ditt barn upprepade gånger inte får i sig hela den ordinerade dosen eller spottar ut en del av den, kontakta barnets läkare för att få veta vad du ska göra.
- Mellan doseringar, förvara den orala suspensionen utom syn- och räckhåll för barn.
- Spara bruksanvisningen så att du kan gå tillbaka till den senare under användningen av Xarelto.

Användning av Xarelto

- Xarelto suspension är endast avsedd för oral användning.
- Xarelto's volym och doseringsfrekvens beror på barnets vikt och kommer därmed att förändras om ditt barn får Xarelto under en längre tid.
 - Barnets läkare informerar dig om den rätta dosen.
 - Ändra inte dosen själv.**
 - Använd **alltid** den volym som ordinerats av barnets läkare och ha den korrekta dosen och doseringen antecknad på det därför avsedda fältet på förpackningens utsida.

Om detta inte är antecknat i fältet, be barnets läkare eller apotekspersonal att tillhandahålla gällande information.

- Följ den detaljerade bruksanvisningar som lämnas i nedanstående avsnitt. Var noga med att följa anvisningarna om administrering (se bipacksedeln).

1. Beredning av den oral suspensionen

Steg 1.1: Beredning – Förbered dig

Beredningen av suspensionen görs med varje ny förpackning.

Innan du bereder suspensionen:



- a. Tvätta händerna grundligt med tvål och vatten och torka dem efteråt.



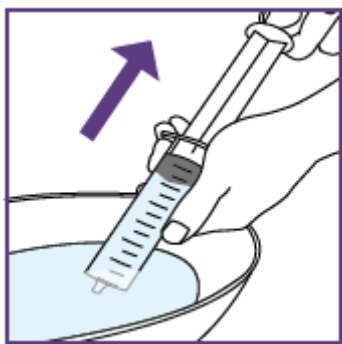
- b. Kontrollera utgångsdatumet på förpackningens etikett. Använd **inte** läkemedlet om utgångsdatumet har passerats.

- c. Ta fram följande ytterligare komponenter:
- Behållare med minst 150 ml vatten:
 - Antingen färskt kranvatten eller mineralvatten utan kolsyra.
 - Vattnet ska vara rumstempererat.
 - Papper för att torka upp eventuellt spill.

Steg 1.2: Tillsätt nödvändig volym vatten

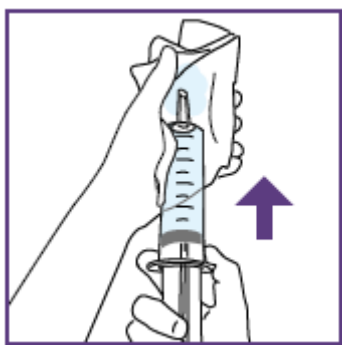
När du påbörjar en ny förpackning ska du endast använda nya komponenter från den nya förpackningen.

- a. Ta ut sprutan för vatten ur sin förpackning.

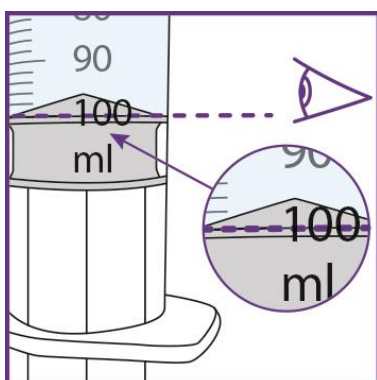


- b. Stick ner öppningen på sprutan för vatten i vattenbehållaren.
- c. Dra upp en större volym än 100 ml. Du gör detta genom att dra kolven mot dig, och se till att öppningen på sprutan för vatten stannar under vattenytan hela tiden. Detta kommer undvika luftbubblor i sprutan.
- d. Lyft upp sprutan ur vattnet.

- e. Vänd sprutan för vatten så att den pekar uppåt.
 → Eventuella luftbubblor kommer att stiga mot sprutans spets när den vänds uppåt.
 Knacka med fingrarna för att få luftbubblor att fortsätta stiga mot spetsen.

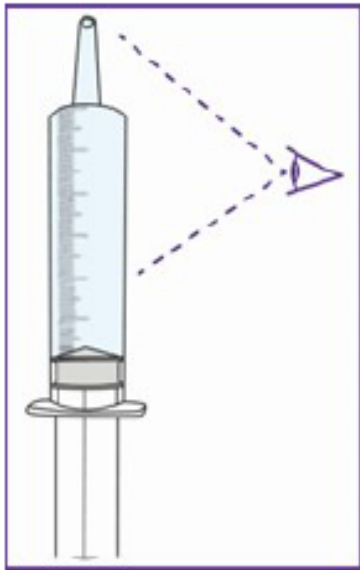


- f. Tryck in kolvstången tills kolvens övre ring når 100 ml-strecket.
 → När du trycker in kolven kan vatten rinna ut ur sprutans spets. Detta vatten kan torkas upp med en servett.



	Varningsinformation:
--	-----------------------------

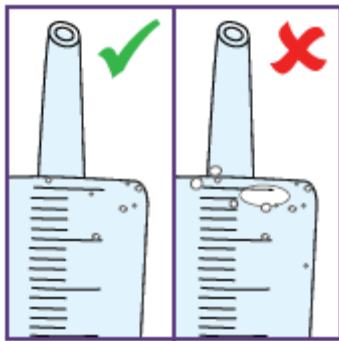
Den övre ringen på den svarta kolven **måste vara exakt i linje med 100 ml-strecket** för att få rätt koncentration på suspensionen.



g. Fortsätt att hålla sprutan för vatten med öppningen uppåt och kontrollera noga att vattnet i sprutan

- Har rätt volym
- att det inte innehåller luftbubblor.

Små luftbubblor utgör ingen fara, men stora bubblor är kritiskt. Se nedan förklaring angående vad du ska göra.



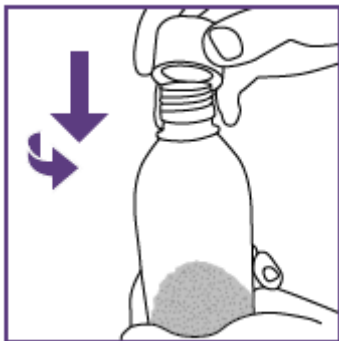
h. **Om sprutan inte fyllts korrekt eller innehåller för mycket luft:**

- Töm sprutan för vatten.
- Upprepa steg b. till h.

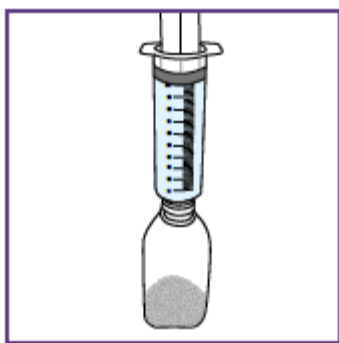
Steg 1.3. Tillsätt vatten till granulatet

a. **Om granulatet i flaskan verkar ha klumpat ihop sig:**

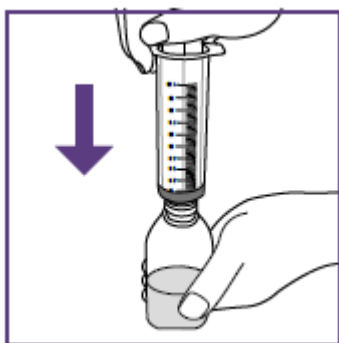
- Slå försiktigt flaskan mot handen.
- **Var försiktig** eftersom flaskan är av glas.



b. Skruva av det barnskyddande locket på flaskan (tryck ner och vrid moturs).



c. Placera den fyllda sprutan med vatten i flasköppningen.



d. Håll flaskan stadigt.

e. Tryck ner kolven långsamt.

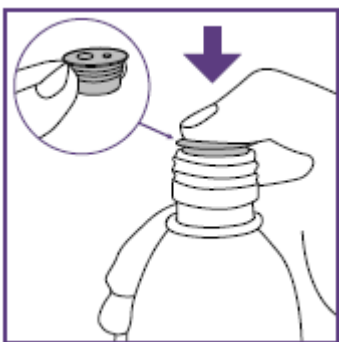
Hela vattenvolymen måste överföras till flaskan.

f. Kasta sprutan för vatten i hushållsavfallet.

Steg 1.4 Sätt i adaptern och blanda den orala suspensionen

Adaptern används för att fylla den blå sprutan med suspension.

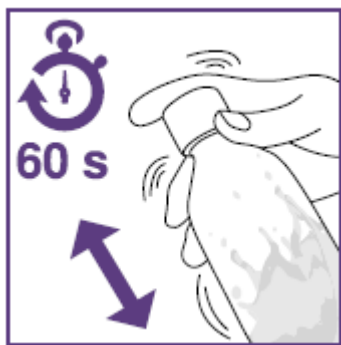
a. Ta ut flaskadaptern ur sin förpackning.



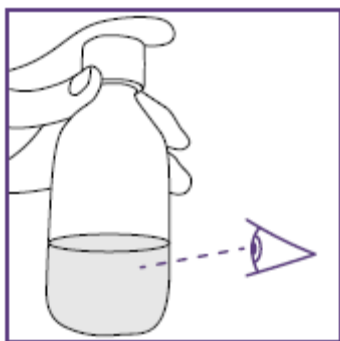
b. Tryck ner adaptern helt och hållet i flaskans hals.



c. Förslut flaskan ordentligt med skruvlocket.



- d. Skaka flaskan **försiktigt** i **minst 60 sekunder**.
→ Detta görs för att blanda suspension väl.



- e. Kontrollera att suspension har blandats väl:

- utan klumpar
- utan fällningar.



Varningsinformation:

För att säkerställa korrekt dos får suspensionen **inte** innehålla **några** klumpar eller fällningar.

- f. **Om klumpar eller sediment förekommer** upprepa steg d. till f.
→ När inga klumpar eller fällning finns kvar är suspensionen klar att användas.

Tillsätt inte mer vatten till flaskan.

Suspensionen har en hållbarhet på 14 dagar i rumstemperatur.



- g. Anteckna utgångsdatumet för den nyligen beredda suspensionen på flaskans etikett.

Beredningsdatum + 14 dagar

Det piktogram som visas är endast ett exempel.

2. Inställning av den ordinerade dosen med varje ny blå spruta

För att förhindra överdosering eller underdosering krävs en exakt dos av suspensionen.

Innan du tar första dosen ur flaskan måste den medföljande blå sprutan får endast ställas in i enlighet med den dos som barnets läkare har ordinerat. Denna information återfinns på det därför avsedda stället på förpackningen. Om ingen information har angetts, kontakta barnets läkare eller apotekspersonal. När dosen har ställts in kan samma blå spruta användas för samtliga doseringar från flaskan med suspension som bereddades i steg 1.

När dosen har ställts in på den blå sprutan kan den inte ändras

Steg 2.1: Val av lämplig blå spruta

Doseringshjälpmedel med olika volymer medföljer denna förpackning:

En **blå 5 m-spruta** för suspensionsdoser från **1 ml till 5 ml**

En **blå 10 ml-spruta** för suspensionsdoser från **5 ml till 10 ml**

- Välj lämplig blå spruta enligt dosen som ordinerats av barnets läkare.
Den andra blå spruta behövs inte.
- Ta ut den blå sprutan ur sin förpackning.

Obs!

Ta inte av den avtagbara etiketten förrän du uppmanas att göra det i bruksanvisningen

Den blå sprutan har en **röd** knapp med vilken volymen kan justeras. Denna knapp är till en början täckt av en avtagbar etikett.

Genom att trycka på den röda knappen ställs volymen in, vilket bara kan göras en gång.

Tryck **inte** på den **röda** knappen förrän du uppmanas att göra det i bruksanvisningen.

När den **röda** knappen har tryckts in går det inte längre att justera volymen.

Steg 2.2: Ställ in den erforderliga dosen på ny blå spruta

Den blå sprutan har en skala (ml).

Skalan på den blå 5 ml-sprutan börjar på 1 ml. Graderingsstrecken är i steg om 0,2 ml.

Skalan på den blå 10 ml-sprutan börjar på 2 ml. Graderingsstrecken är i steg om 0,5 ml.



- Kontrollera dosen i respektive fält på förpackningens utsida.

Obs!

Använd den blå 10 ml-sprutan för ordinerade doser över 10 ml enligt följande:

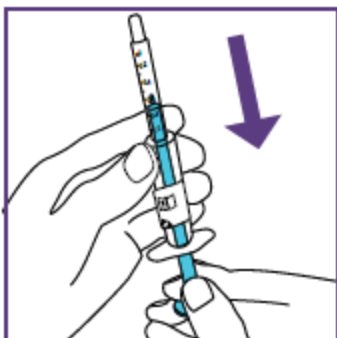
Doser på 15 ml: $2 \times 7,5$ ml blå spruta.

Doser på 20 ml: 2×10 ml blå spruta.

- Om denna information saknas:**

Be apotekspersonal eller läkare att tillhandahålla den.

- Håll den blå sprutan med spetsen vänd uppåt.



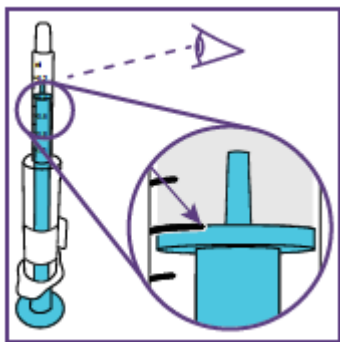
- Dra ut kolvstången **långsamt** tills den övre kanten når markeringen för den volym som ska administreras.

→ När kolvstången förflyttas hörs ett "klick" för varje justerbart volymsteg.



Varningsinformation:

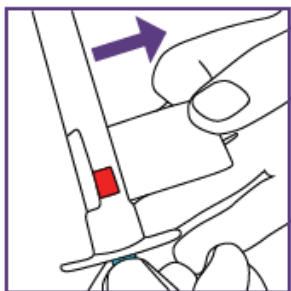
Den övre kanten på kolven **måste vara exakt i linje** med den korrekta markeringen för den volym som ska administreras.



Den bild som visas är endast ett exempel. Din volym kan vara annorlunda.

Var försiktig, dra inte ut kolven längre än till den volym som ska administreras.

Var försiktig, tryck inte på etiketten medan du drar ut kolven.



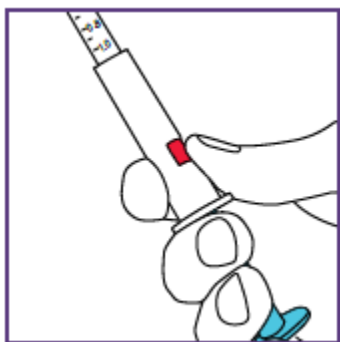
e. Dra av etiketten på den blå sprutan **helt och hållet**.

→ Du kan nu se **röda** knappen för inställning av volym.

f. Kontrollera kolvens läge igen. Kontrollera att den övre kanten på kolven är exakt i linje med den korrekta markeringen för den volym som ska administreras.

g. **Om läget för den blå kolven inte överensstämmer med erforderlig volym:**

Justera så att det stämmer.



h. Om positionen av den blå kolven matchar önskad volym, tryck på den **röda** knappen för att låsa justeringen.

→ Den erforderliga dosen är nu inställd.

→ Om du trycker på den röda knappen hörs ytterligare ett klick.

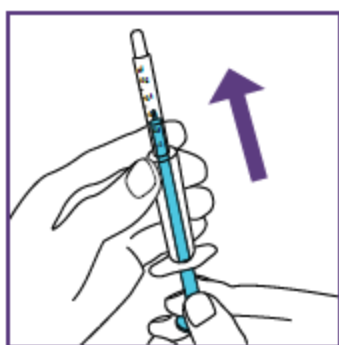
Klicket kommer inte att höras därefter.



Varningsinformation:

Om du märker att fel dos har valts (den röda knappen har tryckts in när kolven var i fel position), använd rätt blå reservspruta.

Upprepa steg a. till h. med den nya blå sprutan..



i. Tryck in kolven uppåt i den blå sprutan tills det tar stopp.

Den blå sprutan kan nu användas.

3. Administrering av den orala suspensionen

Följ stegen som beskrivs ovan för varje erforderlig administrering.

Steg 3.1: Blanda den orala suspensionen

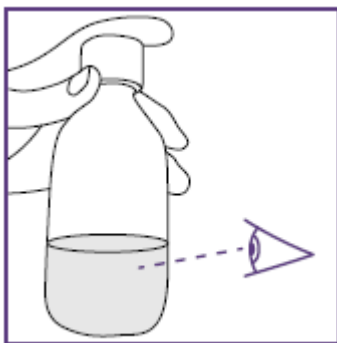


Varningsinformation:

Låt suspensionen anta rumstemperatur om den har förvarats i kylskåp.



- a. Skaka flaskan **försiktigt** i **minst 10 sekunder** före varje dos.
→ Detta görs för att blanda suspension väl.

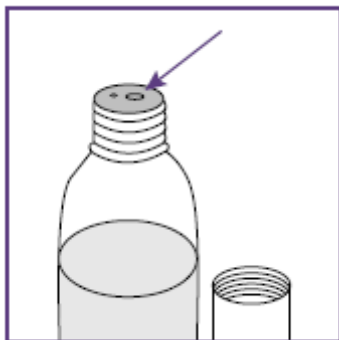


- b. Kontrollera om suspensionen har blandats väl, dvs:

- inga klumpar
- inga fällningar.

- c. **Om klumpar eller fällningar förekommer:**
upprepa steg a. och b.

- d. När flaskan skakas kan skum bildas.
Låt flaskan stå tills skummet lösts upp.



- e. Skruva av locket på flaskan, men behåll adaptern på den övre delen av flaskan.

Obs!

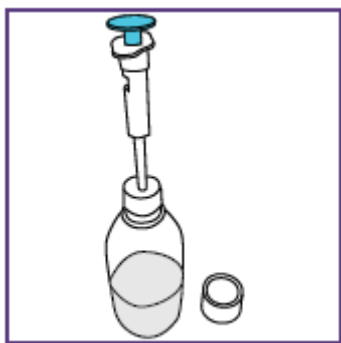
Den större öppningen som syns på adaptern används för att ansluta den blå sprutan.

Det ska inte finnas någon vätska på flaskadaptern.

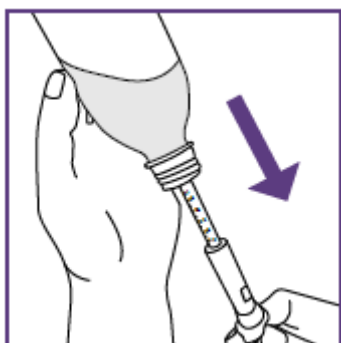
- f. **Om det finns vätska på adaptern:**

Torka bort vätskan med en ren servett

Steg 3.2: Dra upp den erforderliga dosen

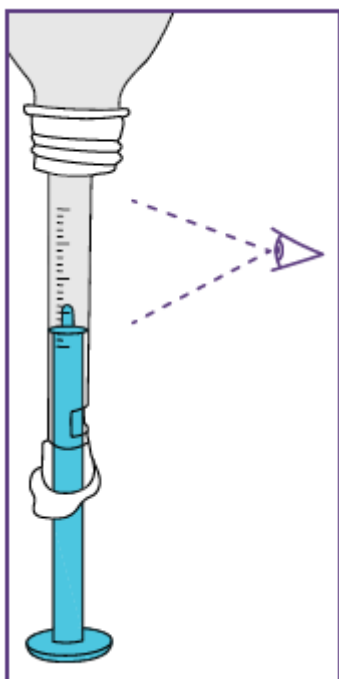


a. Behåll flaskan i upprätt position. För in spetsen av den blå sprutan **helt** i den större öppningen på adaptern.

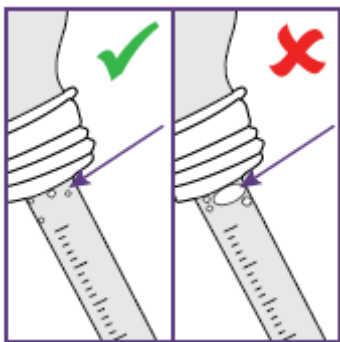


b. Vänd upp och ned på flaskan.

c. Dra **långsamt** i den blå kloven tills det tar stopp (dvs. tills den inställda dosen har nåtts).



d. Kontrollera noga om det finns luft i den blå sprutan. Mindre luftbubblor utgör ingen fara.

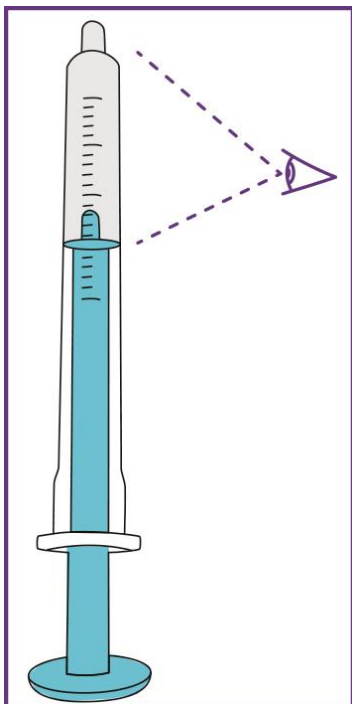


e. Vid större luftbubblor:

- Tryck in kolven i den blå sprutan igen tills det tar stopp för att överföra suspension tillbaka till flaskan.
- Upprepa steg b. till e.

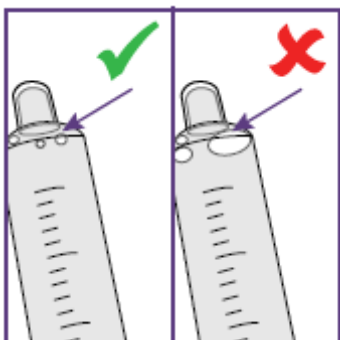
f. Placera flaskan i upprätt läge igen.

g. Dra **försiktigt** ut den blå sprutan ur adaptern.



h. Håll den blå spruta upprätt och kontrollera:

- att spetsen på sprutan är fylld
- att den blå sprutan har fyllts med den rätta dosen
- att inga stora luftbubblor av betydelse förekommer.



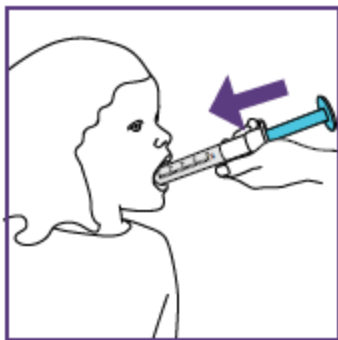
i. Vid större bubblor eller bubblor i spetsen:

- För in spetsen av den blå sprutan igen hela vägen i den större öppningen på flaskadaptern.
- Tryck in kolven i den blå sprutan igen tills det tar stopp för att överföra suspension tillbaka till flaskan.
- Upprepa steg b. till h. till inga större bubblor syns.

j. Förslut flaskan med skruvlocket.

Administrera suspensionen omedelbart efter att den blå sprutan har fyllts (steg 3.3).

Steg 3.3: Ge ordinerad dos



- Stick in den blå sprutan i patientens mun.
- Rikta spetsen mot kinden för att möjliggöra naturlig nedsväljning.
- Tryck in kolvstången **långsamt** tills det tar stopp (den blå sprutan är helt tom).
- Försäkra dig om att patienten har svält hela dosen.



Varningsinformation:

Patienten måste svälja hela läkemedelsdosen.

Om hela dosen upprepat inte sväljs ner eller om patienten kräks, kontakta läkaren för att få veta vad du ska göra.



- Se till att patienten dricker en normal portion vätska.
 - För t.ex. ett spädbarn på 6 månader kan detta vara 20 ml.
 - Detta kan också vara amning.
 - För en ungdom kan det vara en volym på 240 ml.

4. Rengöring och förvaring

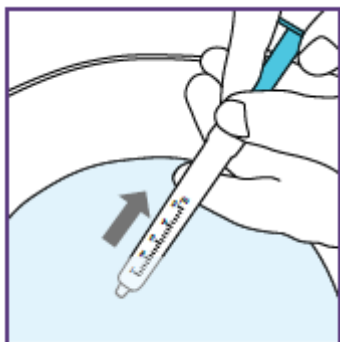
Den blå sprutan måste rengöras efter varje användning.

Följ nedanstående steg för att rengöra enheten. Sammanlagt krävs **tre** rengöringscykler föra att säkerställa korrekt rengöring.

Innan du börjar måste du ha följande till hands för steg 4.1:

- Två behållare (t.ex. en kopp eller en skål)
 - en behållare fylld med dricksvatten,
 - en andra, tom, behållare.

Steg 4.1: Rengöring



- Stick ner spetsen av den blå sprutan i behållaren med vatten.
- Dra upp vatten tills det inte går att dra ut kolven längre.



c. Töm ut innehållet i den blå sprutan i den tomma behållaren.

d. Upprepa steg a. till c. **ytterligare två gånger.**

e. Efter rengöring, tryck in kolvstången igen tills det tar stopp.

f. Torka sedan sprutan utvändigt med en ren servett.

	Varningsinformation:
	▪ Rengör inte den blå sprutan i diskmaskin. ▪ Koka aldrig sprutan.

Steg 4.2: Förvaring

Förvara den blå sprutan på en ren och torr plats tills nästa användning, t.ex. förvara den i Xarelto-förpackningen som du fick.

Förvaras i skydd från solljus.

	Varningsinformation:
Den blå sprutan kan användas i upp till 14 dagar.	

a. Förvara suspensionen vid högst 30 °C.

	Varningsinformation:
Suspensionen får inte frysas Den beredda suspensionen är hållbar i rumstemperatur i upp till 14 dagar (beredningsdatum plus 14 dagar). Förvara Xarelto utom syn- och räckhåll för barn. Förvaras upprätt efter beredning.	

5. Kassering

Ej använt läkemedel och avfall, sprutor och adapter ska kasseras enligt gällande anvisningar.

6. Skada/Funktionsfel

Alla allvarliga incidenter som inträffar i samband med produkten ska rapporteras till tillverkaren och den behöriga myndigheten i ditt land.