

BILAG I
PRODUKTRESUME

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xarelto 10 mg filmovertrukne tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukken tablet indeholder 10 mg rivaroxaban.

Hjælpestoffer:

Hver filmovertrukken tablet indeholder 27,9 mg laktosemonohydrat, se pkt. 4.4.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet (tablet).

Lyserøde, runde, filmovertrukne tabletter mærket med et BAYER-kors på den ene side og "10" samt en trekant på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

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

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Den anbefalede dosis er 10 mg rivaroxaban indtaget oral én gang dagligt. Første dosis skal tages 6-10 timer efter indgrebet, forudsat der er opnået hæmostase.

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

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

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

Xarelto kan indtages med eller uden samtidig fødeindtagelse.

Nedsat nyrefunktion

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

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

Nedsat leverfunktion

Xarelto er kontraindiceret hos patienter med leversygdom, som er forbundet med koagulationsdefekt og en klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 4.3 og 5.2). Xarelto kan anvendes med forsigtighed hos cirrosepatienter med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh B), hvis det ikke er forbundet med koagulationsdefekt (se pkt. 4.4 og 5.2).

Der kræves ingen dosisjustering hos patienter med andre leversygdomme.

Patienter over 65 år

Ingen dosisjustering.

Legemsvægt

Ingen dosisjustering.

Køn

Ingen dosisjustering.

Børn og unge

Xarelto bør ikke anvendes til børn eller unge under 18 år på grund af manglende dokumentation for lægemidlets sikkerhed og virkning.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Klinisk signifikant, aktiv blødning.

Leversygdom, som er forbundet med koagulationsdefekt og klinisk relevant blødningsrisiko (se pkt. 5.2).

Graviditet og amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Blødningsrisiko

Flere patientgrupper har, som beskrevet nedenfor, øget risiko for blødning. Disse patienter skal kontrolleres omhyggeligt for tegn på blødningskomplikationer, når behandlingen er påbegyndt. Det kan gøres ved regelmæssig lægeundersøgelse, hyppig observation af den kirurgiske sårdrænage og regelmæssig hæmoglobinbestemmelse.

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

Nedsat nyrefunktion

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

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

Nedsat leverfunktion

Hos cirrosepatienter med moderat nedsat leverfunktion (klassificeret som Child Pugh B) kan plasmaniveauerne for rivaroxaban være betydeligt øgede, hvilket kan medføre en øget blødningsrisiko. Xarelto er kontraindiceret til patienter med leversygdom, der er forbundet med koagulationsdefekt og en klinisk relevant blødningsrisiko. Xarelto kan anvendes med forsigtighed til cirrosepatienter med moderat leverinsufficiens (Child Pugh B), hvis det ikke er forbundet med koagulationsdefekt (se pkt. 4.2, 4.3 og 5.2).

Interaktion med andre lægemidler

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

Fluconazol forventes at have en mindre indvirkning på eksponeringen af rivaroxaban, og kan gives samtidigt med forsigtighed.

Der skal udvises forsigtighed, hvis patienten samtidig bliver behandlet med lægemidler, som påvirker hæmostasen, f.eks. non-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAIDs), acetylsalicylsyre, trombocytaggregationshæmmere eller andre antitrombotiske stoffer (se pkt. 4.5).

Andre risikofaktorer for blødning

Rivaroxaban skal som andre antitrombotika anvendes med forsigtighed hos patienter med øget blødningsrisiko, f.eks. i tilfælde af:

- medfødte eller erhvervede blødningsforstyrrelser
- ukontrolleret, svær arteriel hypertension
- aktiv ulcerativ gastrointestinal sygdom
- nylige gastrointestinale ulcerationer
- vaskulær retinopati
- nylig intrakraniell eller intracerebral blødning
- intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter
- nylig hjerne-, spinal- eller øjenkirurgi

Hoftebrudskirurgi

Rivaroxaban er ikke undersøgt i kliniske studier hos patienter, som har fået foretaget hoftebrudskirurgi. Effekt og sikkerhed hos disse patienter kan ikke vurderes, og Rivaroxaban bør derfor ikke anvendes til disse patienter.

Spinal-/epiduralanæstesi eller -punktur

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

Et eventuelt epiduralkateter må tidligst fjernes 18 timer efter den sidste indtagelse af rivaroxaban. Den næste dosis af rivaroxaban må tidligst gives 6 timer efter, at kateteret er fjernet.

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

Interaktion med CYP3A4-induktorer

Samtidig brug af rivaroxaban og stærke CYP3A4-induktorer (f. eks. rifampicin, phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller perikum (*hypericum perforatum*)) kan medføre nedsatte plasmakoncentrationer af rivaroxaban. Der skal iagttages forsigtighed, når stærke induktorer af CYP3A4 gives samtidig. (se pkt. 4.5).

Oplysninger om hjælpestofferne

Xarelto indeholder lactose. Derfor bør det ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerance, en særlig form for hereditær lactasemangel (Lapp Lactase Deficiency) eller glucose-/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

CYP3A4- og P-gp-hæmmere

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

Aktive stoffer, som er stærke hæmmere af kun én af rivaroxabans udskillelsesveje, enten CYP3A4 eller P-gp, forventes kun at øge plasmakoncentrationen af rivaroxaban i mindre udstrækning. F.eks. øgede clarithromycin (500 mg to gange dagligt), som betragtes som en stærk hæmmer af CYP3A4 og en svag til moderat hæmmer af P-gp, middel-AUC for rivaroxaban med en faktor 1,5 og C_{max} med en faktor 1.4. Denne stigning anses ikke for klinisk relevant.

Erythromycin (500 mg tre gange dagligt), som hæmmer CYP3A4 og P-gp i moderat grad, medførte en stigning på 1,3 gange i det gennemsnitlige AUC og C_{max} for rivaroxaban. Denne stigning anses ikke for at være klinisk relevant.

Antikoagulantia

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

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

NSAID'er/trombocyttaggregationshæmmere

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

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

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

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

CYP3A4-induktorer

Samtidig indtagelse af rivaroxaban og den stærke CYP3A4-induktor rifampicin medførte et fald på ca. 50% i det gennemsnitlige AUC for rivaroxaban og parallelle reduktioner i dets farmakodynamiske effekter. Samtidig brug af rivaroxaban og andre stærke CYP3A4-induktorer (f.eks. phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller perikum (hypericum perforatum)) kan også medføre et fald i plasmakoncentrationerne af rivaroxaban. Der skal udvises forsigtighed ved samtidig indtagelse af stærke CYP3A4-induktorer.

Anden samtidig behandling

Der blev ikke observeret nogen klinisk signifikante farmakokinetiske eller farmakodynamiske interaktioner, når rivaroxaban blev givet samtidigt med midazolam (substrat af CYP3A4), digoxin (substrat af P-gp) eller atorvastatin (substrat af CYP3A4 og P-gp), ranitidin (H₂-receptorantagonist) eller antacidet aluminiumhydroxid/magnesiumhydroxid. Rivaroxaban hverken hæmmer eller inducerer væsentlige CYP-isoformer såsom CYP3A4.

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

Laboratorieparametre

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

4.6 Graviditet og amning

Graviditet

Der foreligger ikke tilstrækkelige data om brugen af rivaroxaban hos gravide kvinder. Dyreforsøg har vist reproduktiv toksicitet (se pkt. 5.3). Xarelto er kontraindiceret under graviditet på grund af den potentielle reproduktive toksicitet, den iboende risiko for blødning og evidens for, at rivaroxaban passerer placenta (se pkt. 4.3).

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

Amning

Der foreligger ingen data om brugen af rivaroxaban hos kvinder, der ammer. Data fra dyreforsøg indikerer, at rivaroxaban udskilles i modermælken. Xarelto er derfor kontraindiceret under amning (se pkt. 4.3). Det må besluttes enten at afbryde amningen eller at afbryde/undgå behandlingen.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke foretaget undersøgelser af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Synkope og svimmelhed er set post-operativt, og kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Disse bivirkninger er ikke almindeligt forekommende (se pkt. 4.8). Patienter, der oplever disse bivirkninger, må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sikkerheden ved rivaroxaban 10 mg er blevet evalueret i tre fase III-studier med 4.571 patienter, som fik rivaroxaban og gennemgik større ortopædkirurgiske indgreb i underekstremiteterne (hoftesalloplastik eller knæalloplastik), og som blev behandlet i op til 39 dage.

I alt fik ca. 14% af de behandlede patienter bivirkninger. Der optrådte blødninger eller anæmi hos hhv. ca. 3,3% og 1% af patienterne. Andre almindelige bivirkninger var kvalme, øget GGT og stigning i transaminaserne. Bivirkningerne skal fortolkes i kirurgisk sammenhæng.

På grund af Xareltos virkningsmekanisme kan brugen af lægemidlet være forbundet med en øget risiko for okkult eller manifest blødning fra alle væv eller organer, hvilket kan medføre posthæmoragisk anæmi. Symptomerne og sværhedsgraden (herunder mulig fatal udgang) varierer i forhold til blødningens placering og graden eller omfanget af den. Risikoen for blødningen kan være øget hos visse patientgrupper, f.eks. hos patienter med ukontrolleret, svær arteriel hypertension og/eller samtidig behandling med andre lægemidler, som påvirker hæmostasen (se Blødningsrisiko i pkt 4.4). Hæmoragiske komplikationer kan optræde som svaghed, asteni, bleghed, svimmelhed, hovedpine eller uforklarlig hævelse. Derfor skal der tages højde for risikoen for blødning, når tilstanden hos en patient, der får antikoagulantia, evalueres.

Bivirkningerne i de tre fase III-studier, er anført i tabel 1 nedenfor efter systemorganklasse (i henhold til MedDRA) og hyppighed.

Hyppighed defineres som:

Almindelig: $\geq 1/100$ til $< 1/10$

Ikke almindelig: $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$

Sjælden: $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$

Meget sjælden: $< 1/10.000$

Ikke kendt: kan ikke beregnes ud fra de foreliggende data.

Tabel 1: Bivirkninger, der er opstået under behandling

Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt*
Undersøgelser			
Øget GGT, stigning i transaminaser (herunder stigning i ALAT, stigning i ASAT)	Øget lipase, øget amylase, øget bilirubin i blodet, øget LDH, øget alkalisk fosfatase	Stigning i konjungeret bilirubin (med eller uden samtidig stigning i ALAT)	
Hjerte			
	Takykardi		
Blod og lymfesystem			
Anæmi (herunder de respektive laboratorieparametre)	Trombocytæmi (herunder øget trombocytal)		
Nervesystemet			
	Synkope (herunder bevidsthedstab), svimmelhed, hovedpine		
Mave-tarm-kanalen			
Kvalme	Obstipation, diaré, abdominalsmerter og gastrointestinale smerter (herunder smerter i den øvre del af abdomen og mavegener), dyspepsi (herunder gener i epigastrium), mundtørhed, opkastning		
Nyrer og urinveje			
	Nedsat nyrefunktion (herunder øget kreatinin i blodet, øget urinstof i blodet)		
Hud og subkutane væv			
	Pruritus (herunder sjældne tilfælde af generaliseret pruritus), udslæt, urticaria (herunder sjældne tilfælde af generaliseret urticaria), kontusion		
Knogler, led, muskler og bindevæv			
	Smerter i ekstremitet		
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer			
	Sårsekretion		
Vaskulære sygdomme			

Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt*
Post-procedural blødning (herunder postoperativ anæmi og sårblødning)	Blødning (herunder hæmatom og sjældne tilfælde af muskelblødning), gastrointestinal blødning (herunder gingival blødning, rektal blødning, hematemese), hæmaturi (herunder blod i urinen), blødning i genitalkanalen (herunder menorrhagi), hypotension (herunder fald i blodtryk, hypotension under proceduren), næseblod		Blødning i et kritisk organ (f.eks. hjernen), adrenal blødning, konjunktival blødning, hæmoptyse
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet			
	Lokalt ødem, perifert ødem, utilpashed (herunder træthed og asteni), feber		
Immunsystemet			
		Allergisk dermatitis	Hypersensitivitet
Lever og galdeveje			
		Unormal leverfunktion	Gulsot

* Bivirkninger, der er rapporteret i andre kliniske studier end de tre fase III-studier, hvor patienterne gennemgik et omfattende ortopædkirurgisk indgreb på underekstremiteterne.

4.9 Overdosering

Overdosering efter indtagelse af rivaroxaban kan medføre hæmoragiske komplikationer på grund af de farmakodynamiske egenskaber.

Der findes ikke en specifik antidot, som antagoniserer rivaroxabans farmakodynamiske virkning.

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

Hvis der forekommer blødning, kan behandlingen heraf omfatte følgende trin:

- Udskydelse af den næste indtagelse af rivaroxaban eller seponering af behandlingen, alt efter hvad der er relevant. Rivaroxaban har terminale middel-halveringstider på mellem 7 og 11 timer (se pkt. 5.2).
- Der skal overvejes passende symptomatisk behandling, f.eks. mekanisk kompression, kirurgisk intervention, væskesubstitution og hæmodynamisk understøttelse samt transfusion af blodprodukter eller -komponenter.

Hvis en livstruende blødningen ikke kan reguleres ved ovenstående tiltag, kan det overvejes at give rekombinant faktor VIIa. Der er dog på nuværende tidspunkt ingen erfaring med brug af rekombinant faktor VIIa hos personer, der får rivaroxaban. Anbefalingen er baseret på begrænsede, ikke-kliniske data. Det bør overvejes at redosere og titrere rekombinant faktor VIIa afhængigt af bedringen i blødningen.

Protaminsulfat og vitamin K forventes ikke at påvirke rivaroxabans antikoagulerende aktivitet. Der er hverken videnskabeligt rationale for fordele ved eller erfaring med anvendelse af systemiske hæmostatika (f.eks. desmopressin, aprotinin, traneksamsyre eller aminokapronsyre) hos personer, som får rivaroxaban. På grund af rivaroxabans høje plasmaproteinbinding forventes det ikke, at lægemidlet er dialysabelt.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antitrombotiske midler, ATC-kode: B01AX06

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamiske effekter

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

Den aktiverede partielle tromboplastintid (aPTT) og Heptest forlænges også i forhold til dosis, men de anbefales ikke til vurdering af rivaroxabans farmakodynamiske effekt. Anti-faktor Xa-aktiviteten påvirkes også af rivaroxaban, men der er ingen kalibreringsstandard.

Der er ikke behov for overvågning af koagulationsparametrene under behandling med rivaroxaban som klinisk rutine.

Klinisk effekt og sikkerhed

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

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

I alle tre fase III-studier (se tabel 2) medførte indtagelsen af rivaroxaban en signifikant reduktion i den samlede forekomst af VTE (alle former for venografisk detekteret eller symptomatisk DVT, ikke-fatal PE og dødsfald) og alvorlig VTE (proksimal DVT, ikke-fatal PE og VTE-relateret dødsfald), som var de på forhånd specificerede primære og væsentligste sekundære effekt-endepunkter. Desuden var forekomsten af symptomatisk VTE (symptomatisk DVT, ikke-fatal PE og VTE-relateret dødsfald) i alle tre studier lavere hos patienter, der blev behandlet med rivaroxaban, end hos patienter, der blev behandlet med enoxaparin.

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

Tabel 2: Effekt- og sikkerhedsresultater fra kliniske fase III-studier

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Den absolutte biotilgængelighed for rivaroxaban er høj (80%-100%) ved en dosis på 10 mg. Rivaroxaban absorberes hurtigt, og den maksimale koncentration (C_{max}) opnås 2-4 timer efter indtagelsen af tabletten. Indtagelse af mad påvirker ikke rivaroxabans AUC eller C_{max} efter en 10 mg dosis. En dosis rivaroxaban på 10 mg kan tages sammen med eller uden mad. Rivaroxabans farmakokinetik er tilnærmelsesvis lineær op til omkring 15 mg én gang dagligt. Ved højere doser rivaroxaban vises en opløsningsbegrænset absorption med faldende biotilgængelighed og faldende absorptionsfrekvens ved øget dosis. Dette er tydeligere i fastende tilstand end efter indtagelse af føde. Variabiliteten i rivaroxabans farmakokinetik er moderat med en inter-individuel variabilitet (CV%), der ligger mellem 30% og 40%, bortset fra på operationsdagen og dagen efter, hvor variabiliteten i eksponering er høj (70%).

Fordeling

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

Metabolismen og elimination

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

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

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

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

Uændret rivaroxaban er det vigtigste stof i humant plasma, idet der ikke forefindes nogen væsentlige eller aktive cirkulerende metabolitter. Rivaroxaban har en systemisk clearance på omkring 10 l/t, og kan således klassificeres som et lægemiddel med lav clearance. Efter indgift af 1 mg intravenøst er halveringstiden for elimineringen ca. 4,5 timer. Efter 10 mg indgivet oralt bliver elimineringen begrænset af absorptions hastigheden med gennemsnitlige terminale halveringstider på 7-11 timer.

Særlige populationer

Køn/ældre (over 65 år)

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

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

Forskellige vægtkategorier

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

Interetniske forskelle

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

Nedsat leverfunktion

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

Der foreligger ikke data om patienter med svært nedsat leverfunktion.

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

Xarelto er kontraindiceret til patienter med leversygdom, der medfører koagulationsdefekt og en klinisk relevant blødningsrisiko. Xarelto kan anvendes med forsigtighed til cirrosepatienter med moderat nedsat leverfunktion (Child Pugh B), hvis det ikke er forbundet med koagulationsdefekt (se pkt. 4.3 og 4.4).

Nedsat nyrefunktion

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

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

Farmakokinetiske /farmakodynamiske forhold

Det farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold (PK/PD) mellem rivaroxaban plasmakoncentrationer og forskellige PD-enderpunkter (faktor Xa-hæmning, PT, aPTT, Heptest) er blevet evalueret efter indgivelse i et bredt dosisinterval (5-30 mg 2 gange dagligt). Rivaroxaban 10 mg én gang dagligt resulterede i en steady-state C_{max} på ca. 125 µg/l. Forholdet mellem koncentrationen af rivaroxaban og faktor Xa-aktiviteten blev bedst beskrevet af en E_{max} -model. Den liniære interceptmodel beskrev generelt data bedre for PT. Hældningen varierede betydeligt afhængig af de forskellige anvendte PT-reagenser. Når der blev anvendt Neoplastin PT, var baseline PT omkring 13s og hældningen var

omkring 3-4s/(100 µg/l). Resultaterne af PK/PD analyserne i fase II var konsistente med de data, der blev fundet hos raske forsøgspersoner. Hos patienter var basislinie- faktor Xa og -PT påvirket af det kirurgiske indgreb, hvilket resulterede i en ændring i koncentration-PT-hældningen mellem dagen efter det kirurgiske indgreb og steady-state.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Ikke-kliniske data baseret på konventionelle sikkerhedsfarmakologiske studier, toksicitetsstudier med enkelt dosis, fototoksicitet og genotoksicitet viste ingen speciel risiko for mennesker.

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

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

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Tabletter:

Mikrokrystallinsk cellulose
Natriumcroscarmellose
Lactosemonohydrat
Hypromellose
Natriumlaurilsulfat
Magnesiumstearat

Filmovertræk:

Macrogol 3350
Hypromellose
Titandioxid (E171)
Rød jernoxid (E172)

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterpakninger af PP/aluminiumsfolie eller blisterpakninger af PVC/PVDC/aluminiumsfolie i æsker med 5, 10, 30 og 100 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer HealthCare AG
D-51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

{DD/MM/ÅÅÅÅ}

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

{MM/ÅÅÅÅ}

BILAG II

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

- B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

A. FREMSTILLER(E) ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstilleren (fremstillerne) ansvarlig(e) for batchfrigivelse

Bayer HealthCare AG
D-51368 Leverkusen
Tyskland

B. BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER PÅLAGT INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN VEDRØRENDE UDLEVERING OG BRUG**

Lægemidlet er receptpligtigt.

- **BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL EN SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

Ikke relevant

- **ANDRE BETINGELSER**

Bivirkningsovervågning

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, at systemet for bivirkningsovervågning, som beskrevet i version 9.2, i ansøgningen om markedsføringstilladelse, hvilket fremgår af modul 1.8.1, er på plads og fungerer før og under markedsføringen af dette produkt.

Risk Management Plan

Som vedtaget i version 1.4 af Risk Management Plan (RMP), hvilket fremgår af modul 1.8.2 af ansøgningen om markedsføringstilladelse og alle følgende opdateringer af RMP godkendt af CHMP, forpligter indehaveren af markedsføringstilladelsen sig til at udføre undersøgelser og yderligere tiltag inden for bivirkningsovervågning, som detaljeret beskrevet i planen for bivirkningsovervågning.

Ifølge CHMP Guideline om Risk Management for humane lægemidler bør næste opdatering af RMP indsendes samtidigt med den førstkomende periodiske sikkerhedsopdatering (PSUR).

Desuden bør en opdateret RMP fremsendes

- når ny information modtages, som kan have indflydelse på den gældende sikkerhedsprofil, plan for bivirkningsovervågning eller tiltag til risikominimering
- senest 60 dage efter, at en vigtig milepæl (for bivirkningsovervågning eller risikominimering) er nået
- efter anmodning fra EMEA

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

Ydre karton

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xarelto 10 mg filmovertrukne tabletter
Rivaroxaban

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukken tablet indeholder 10 mg rivaroxaban.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder lactose. Yderligere oplysninger kan findes i indlægssedlen.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLDSMÆNGDE (PAKNINGSSTØRRELSE)

5 filmovertrukne tabletter
10 filmovertrukne tabletter
30 filmovertrukne tabletter
100 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

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

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

Anv. inden

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF

UBRUGTE LÆGEMIDLER ELLER AFFALD FRA SÅDANNE

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer HealthCare AG
D-51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/00/000/000

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Xarelto 10 mg

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTERKORT ELLER BLISTERSTRIPS

Blister

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Xarelto 10 mg tabletter
Rivaroxaban

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer (logo)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

INDLÆGSSEDDEL: INFORMATION TIL BRUGEREN

Xarelto 10 mg filmovertrukne tabletter Rivaroxaban

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at tage medicinen.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret Xarelto til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

Oversigt over indlægssedlen:

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

1. VIRKNING OG ANVENDELSE

Xarelto anvendes til at forebygge blodpropper i venerne efter hofteleds- eller knæledsalloplastik (hofte- eller knæoperation). Lægen har ordineret denne medicin til dig, fordi du har øget risiko for at få blodpropper efter en operation.

Xarelto tilhører en gruppe medicin, der kaldes *antitrombotika*. Det fungerer ved at blokere en blodstørkningsfaktor i blodet (faktor Xa), og nedsætter således blodets tendens til at klumpe sig sammen.

2. DET SKAL DU VIDE, FØR DU BEGYNDER AT TAGE XARELTO

Tag ikke Xarelto

- **hvis du er overfølsom** (allergisk) over for rivaroxaban eller et af de øvrige indholdsstoffer i Xarelto. Hjælpestofferne står i slutningen af denne indlægsseddel
- **hvis du bløder kraftigt**
- **hvis du lider af en alvorlig leversygdom**, som medfører øget risiko for blødning
- **hvis du er gravid eller ammer**

Undlad at tage Xarelto, og fortæl det til din læge, hvis en eller flere af disse betingelser gælder for dig.

Vær ekstra forsigtig med at tage Xarelto

- hvis du lider af en **moderat eller alvorlig nyresygdom**
- hvis du lider af en **moderat leversygdom**
- hvis du har **øget risiko for blødning**, f.eks.:
 - **blødningsforstyrrelser**
 - **meget højt blodtryk**, som ikke er reguleret med medicin
 - **aktivt sår eller nyligt sår** i maven eller tarmene
 - **et problem med blodkarrene bagerst i øjnene** (retinopati)
 - **nylig hjerneblødning** (intrakraniell eller intracerebral blødning)
 - **problemer med blodkarrene i hjernen eller rygsøjlen**

- **nylig operation i hjernen, rygsøjlen eller øjnene**

Fortæl det til lægen, før du tager Xarelto, hvis en eller flere af disse betingelser gælder for dig. Lægen vil beslutte, om du skal behandles med Xarelto, og om du skal holdes under nøje observation.

- **du må ikke tage Xarelto efter en operation for hoftebrud.**
- **børn og unge under 18 år må ikke tage Xarelto.** Der findes ikke tilstrækkelige oplysninger om anvendelse til børn og unge.
- **hvis operationen omfatter et kateter eller en injektion i rygsøjlen** (f.eks. til epidural- eller spinalbedøvelse eller smertelindring):
 - er det yderst vigtigt, at du tager Xarelto før og efter indsprøjtningen eller fjernelsen af kateteret på præcist de tidspunkter, som lægen har angivet
 - skal du øjeblikkeligt fortælle det til lægen, hvis du oplever følelsesløshed eller svaghed i benene eller problemer med tarmene eller blæren efter bedøvelsen, da du skal have akut behandling.

Brug af anden medicin

Fortæl det altid til lægen eller på apoteket, hvis du bruger anden medicin eller har brugt det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept.

- **Hvis du tager:**
 - visse former for **medicin mod svampeinfektioner** (f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, fluconazol), medmindre de kun smøres på huden
 - visse former for **virushæmmende medicin mod HIV/AIDS** (f.eks. ritonavir)
 - anden medicin til **forebyggelse af blodpropper** (f.eks. enoxaparin eller clopidogrel)
 - **betændelseshæmmende og smertestillende medicin** (f.eks. naproxen eller acetylsalicylsyre).

Fortæl det til lægen, før du tager Xarelto, fordi dets virkning kan blive forstærket. Lægen vil beslutte, om du skal behandles med Xarelto, og om du skal holdes under nøje observation.

- **Hvis du tager:**
 - visse former for **medicin til behandling af epilepsi** (fenytoin, karbamazepin, fenobarbital)
 - **perikum**, naturlægemiddel som bruges mod depression
 - **rifampicin**, et antibiotikum

Fortæl det til lægen, før du tager Xarelto, da effekten af Xarelto kan være nedsat. Lægen vil beslutte, om du skal behandles med Xarelto, og om du skal overvåges nøje.

Brug af Xarelto sammen med mad og drikke

Xarelto kan tages sammen med og uden mad.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, må du ikke tage Xarelto. Hvis der er mulighed for, at du kan blive gravid, skal du bruge effektiv prævention, mens du tager Xarelto. Hvis du bliver gravid, mens du tager Xarelto, skal du fortælle det til lægen med det samme. Lægen vil så afgøre det videre behandlingsforløb.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Der er ikke foretaget undersøgelser af Xareltos indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Xarelto kan medføre bivirkninger som svimmelhed eller besvimelse. Du må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner, hvis du oplever disse symptomer. Disse bivirkninger er ikke almindeligt forekommende ved anvendelsen af Xarelto (se afsnit 4. "Bivirkninger").

Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Xarelto

Xarelto indeholder lactose. Hvis din læge har fortalt dig, at du ikke tåler visse typer sukker, skal du kontakte lægen, før du tager Xarelto.

3. SÅDAN SKAL DU TAGE XARELTO

Tag altid Xarelto nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller på apoteket.

Dosis

Den sædvanlige dosis er én tablet (10 mg) én gang dagligt.

Tabletten skal helst synkes med vand.

Xarelto kan tages sammen med eller uden mad.

Dosistidspunkt

Tag den første tablet 6-10 timer efter operationen.

Tag derefter én tablet hver dag, indtil lægen siger, at du skal holde op med at tage tabletterne.

Forsøg at tage tabletterne på samme tidspunkt hver dag, så det er nemmere at huske.

Hvis du har fået foretaget en større hofteoperation, skal du normalt tage tabletterne i 5 uger.

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

Hvis du har taget for meget Xarelto

Kontakt lægen øjeblikkeligt, hvis du har taget for mange Xarelto-tabletter. Hvis du tager for meget Xarelto, øges risikoen for blødning.

Hvis du har glemt at tage Xarelto

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

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

Hvis du holder op med at tage Xarelto

Du må ikke holde op med at tage Xarelto uden først at have talt med din læge, da Xarelto forebygger udvikling af en alvorlig tilstand.

Spørg lægen eller på apoteket, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. BIVIRKNINGER

Xarelto kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Som det er tilfældet med lignende medicin (blodproppforebyggende medicin), kan Xarelto medføre blødninger, som muligvis kan være livstruende. I nogle tilfælde er disse blødninger ikke umiddelbart synlige.

Fortæl det til lægen, hvis du oplever en eller flere af følgende bivirkninger:

- **langvarig eller kraftig blødning**
- **usædvanlig svaghed, træthed, bleghed, svimmelhed, hovedpine eller uforklarlig hævelse.**

Lægen kan beslutte at holde dig under nøje observation eller ændre din behandling.

Hyppigheden af de mulige bivirkninger er angivet nedenfor som følger:

Meget almindelige bivirkninger (forekommer hos mere end 1 ud af 10 behandlede)

Almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 ud af 100 behandlede)

Ikke almindelige bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 ud af 1000 behandlede)

Sjældne bivirkninger (forekommer hos 1 til 10 ud af 10.000 behandlede)

Meget sjældne bivirkninger (forekommer hos mindre end 1 ud af 10.000 behandlede)

Ukendt (hyppigheden kan ikke fastslås ud fra de tilgængelige oplysninger)

Almindelige bivirkninger

- blødning efter operation
- fald i antallet af røde blodlegemer. Det kan få din hud til at blive bleg og forårsage slaphed eller åndenød.
- følelse af utilpashed
- stigning i visse leverenzymmer påvist ved blodprøver.

Ikke almindelige bivirkninger

- blødning i maven eller tarmene, blødning fra kønsorganerne, næseblod
- blodansamling i væv eller hulrum i kroppen (hæmatom, blå mærker)
- blod i urinen
- sivning af blod eller væske fra operationssåret
- forhøjet puls
- lavt blodtryk
- utilpashed (svaghed, træthed), hovedpine, svimmelhed, besvimelse
- mavepine, fordøjelsesbesvær, forstoppelse, diaré, opkastning
- mundtørhed
- lokal hævelse, hævelse i arme og ben
- feber
- smerter i arme og ben
- udslæt, kløe, nældefeber
- nedsat nyrefunktion
- stigning i bilirubin samt i visse enzymer i bugspytkirtlen eller antallet af blodplader påvist ved blodprøver.

Sjældne bivirkninger

- nedsat leverfunktion
- allergiske hudreaktioner.

Bivirkninger, hvis hyppighed ikke kendes

- blødning i et kritisk organ (f.eks. hjernen)
- binyreblødning
- blødning fra det hvide i øjnene
- ophostning af blod
- gulfarvning af huden og øjnene (gulsot)
- overfølsomhed

Tal med lægen eller apoteket, hvis en bivirkning er generende eller bliver værre, eller du får bivirkninger, som ikke er nævnt her.

5. OPBEVARING

Opbevares utilgængeligt for børn.

Brug ikke Xarelto efter den udløbsdato, der står på pakningen efter Anv. inden og på hver blister efter EXP. Udløbsdatoen (EXP) er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler.

Spørg på apoteket, hvordan du skal aflevere medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. YDERLIGERE OPLYSNINGER

Xarelto indeholder:

- Aktivt stof: rivaroxaban. Hver tablet indeholder 10 mg rivaroxaban.
- Øvrige indholdsstoffer:
Tabletterne: mikrokrystallinsk cellulose, natriumcroscarmellose, lactosemonohydrat, hypromellose, natriumlaurilsulfat, magnesiumstearat.
Filmovertræk: macrogol 3350, hypromellose, titandioxid (E171), rød jernoxid (E172).

Udseende og pakningsstørrelser

De filmovertrukne tabletter er lyserøde, runde og mærket med et BAYER-kors på den ene side og ”10” samt en trekant på den anden side. De fås i blisterpakninger i æsker med 5, 10, 30 og 100 tabletter.

Alle pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

Bayer HealthCare AG
D-51368 Leverkusen
Tyskland

Hvis du vil have yderligere oplysninger om Xarelto, skal du henvende dig til den lokale repræsentant:

België / Belgique / Belgien

Bayer S.A./N.V.,
Tél/Tel: +32 2 535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел. +359 02 81 401 01

Česká republika

Bayer Schering Pharma
Schering s.r.o.
Tel: +420 2 71 73 06 61

Danmark

Bayer A/S
Tlf.: +45 45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49 214 30 513 48

Eesti

UAB Bayer Eesti filiaal
Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE
Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Química Farmacéutica Bayer S.L.
Tel: +34 93 495 65 00

France

Bayer Santé
Tél: +33 3 20 20 80 80

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 70 00

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39 02 397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: + 357 22 74 77 47

Luxembourg / Luxemburg

Bayer S.A./N.V.
Tél/Tel: +32 2 535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária KFT.
Tel.: +36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V., Bayer Schering Pharma
Tel: +31 297 28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf. +47 24 11 18 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43 1 711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 572 35 00

Portugal

Bayer Portugal S.A
Tel: +351 21 416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel.: +40 21 528 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel.: +386 1 58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +42 12 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy, Bayer Schering Pharma
Puh/Tel: +358 20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46 8 580 223 00

Latvija

UAB Bayer Latvijas filiāle

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer, Bayer Schering Pharma

Tel. +37 05 23 36 868

United Kingdom

Bayer plc

Tel: +44 1 635 56 30 00

Denne indlægsseddel blev senest godkendt {MM/ÅÅÅÅ}