



Forskriverveiledning for Xarelto[®] (rivaroksaban)

Forskriverveiledningen gir anbefalinger for bruk av Xarelto for å minimere risikoen for blødning ved behandling med dette legemidlet. Forskriverveiledningen erstatter ikke den fullstendige forskrivningsinformasjonen i preparatomtalen (SPC) for Xarelto. Les også preparatomtalen (SPC) for Xarelto før forskrivning. Se oppdatert preparatomtale og opplæringsmaterieill på www.felleskatalogen.no.

Pasientkort

Et pasientkort gis til hver enkelt pasient som får forskrevet Xarelto og følger med i pakningen. Følgene av antikoagulasjonsbehandling skal forklares, og viktigheten av etterlevelse (adherence), tegn på blødning og når lege må oppsøkes skal diskuteres med pasienten og omsorgspersoner.

Pasientkortet skal informere leger, inkludert tannleger, om pasientens antikoagulasjonsbehandling og skal inneholde kontaktinformasjon ved nødstilfeller.

Pasienten skal rådes til å alltid ha pasientkortet med seg og alltid vise det frem til helsepersonell.

Ved bruk av Xarelto 1 mg/ml granulater til mikstur, suspensjon hos barn, se QR-koden på respektive pasientkort som linker til opplæringsvideo som viser hvordan miksturen skal tilberedes og administreres.

Doseringsanbefalinger

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

Den anbefalte dosen for forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer er 20 mg én gang daglig.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med moderat (kreatininclearance 30–49 ml/minutt) eller alvorlig (15–29 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon er anbefalt dose 15 mg én gang daglig. Xarelto skal brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig (kreatininclearance 15–29 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon og anbefales ikke hos pasienter med kreatininclearance < 15 ml/minutt.

Xarelto bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon som samtidig tar andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban.

Pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer som gjennomgår PCI (perkutan koronarintervensjon) med innsetting av stent

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

Pasienter som gjennomgår konvertering

Behandling med Xarelto kan initieres eller fortsettes hos pasienter som har behov for konvertering.

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

Behandling av dyp venetrombose (DVT), lungeemboli (LE) og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne og barn

Voksne

Ved behandlingsoppstart ved akutt DVT og LE (dag 1–21) administreres Xarelto 15 mg **to ganger daglig** de 3 første ukene. Ved fortsatt behandling utover dag 21 administreres Xarelto 20 mg **én gang daglig**.

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

Xarelto 10 mg anbefales **ikke** de første 6 månedene ved behandling av DVT eller LE.

Barn

Hos pediatrike pasienter fra 6 måneder til <18 år bør Xarelto behandling, med den mest passende legemiddelformen, initieres etter ≥ 5 dager med innledende antikoagulantbehandling med parenterale hepariner. Dosering er basert på kroppsvekt.

Hos pediatrike pasienter fra ikke-premature nyfødte til <6 måneder, som er født etter svangerskapsuke 37, veier $\geq 2,6$ kg og som har fått oral føde i ≥ 10 dager, bør behandling med Xarelto granulat til mikstur, suspensjon initieres etter ≥ 5 dager med innledende antikoagulantbehandling med parenterale hepariner. Dosering er basert på kroppsvekt.

Til barn og ungdom som veier ≥ 30 kg kan Xarelto tablett (15 mg til barn 30–<50 kg, 20 mg til barn ≥ 50 kg) eller Xarelto granulat til mikstur, suspensjon administreres én gang daglig. Dosering er basert på kroppsvekt.

Til barn og ungdom som veier 2,6 kg og <30 kg skal kun Xarelto granulat til mikstur, suspensjon brukes. Dosering og doseringshyppighet er basert på kroppsvekt.

Dersom granulat til mikstur, suspensjon forskrives skal pasienten eller omsorgspersonen oppfordres til å nøye lese og følge bruksanvisningen som følger med i pakningen for Xarelto granulat til mikstur, suspensjon. Bruksanvisningen viser hvordan Xarelto granulat til mikstur, suspensjon skal tilberedes og administreres. Det er også en QR kode på pasientkortet som følger med granulat til mikstur, suspensjon som fører til en

opplæringsvideo som viser hvordan granulat til mikstur, suspensjon skal tilberedes og administreres.

For å sikre at riktig volum blir administrert, anbefales det at pasienten eller omsorgspersonen gis råd om hvilken blå sprøyte som skal benyttes.

Dersom granulat til mikstur, suspensjon forskrives skal forskriveren minne pasienten eller omsorgspersonen på den individuelle tilpasningen av dosering og doseringshyppighet basert på vekt. Ved utlevering av legemidlet til pasienten eller omsorgspersonen skal helsepersonell som utleverer legemidlet (f.eks. farmasøyten) skrive dosen som er forskrevet på ytteresken.

Anbefalt dose av Xarelto hos pediatriske pasienter fra nyfødte født på termin (etter minst 10 dager med mating gjennom munnen og som veier minst 2,6 kg) til barn under 18 år.

LEGE- MIDDEL- FORM	KROPPSVEKT (KG)		DOSERING (MG) (1 MG RIVAROKSABAN = 1 ML SUSPENSJON)			TOTAL DAGLIG DOSE (MG) (1 MG = 1 ML)	EGNET BLÅ SPRØYTE
	MIN.	MAKS.	1 GANG DAGLIG	2 GANGER DAGLIG	3 GANGER DAGLIG		
MIKSTUR, SUSPENSJON	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		5,0 mg		10,0 mg	5 ml eller 10 ml
TABLETTER ELLER MIKSTUR, SUSPENSJON	30	<50	15,0 mg			15,0 mg	10 ml
	≥ 50		20,0 mg			20,0 mg	10 ml

Barnets vekt skal overvåkes og dosen vurderes regelmessig, spesielt hos barn <12 kg. Dette er for å sikre at en terapeutisk dose opprettholdes.

Bruk anbefales ikke hos barn <6 måneder og som:

- ble født før svangerskapsuke 37
- har en kroppsvekt <2,6 kg
- har fått oral føde i <10 dager

fordi dosering av Xarelto ikke kan bestemmes med sikkerhet for denne pasientpopulasjonen og ikke er undersøkt.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Voksne

Pasienter med moderat (kreatininclearance 30–49 ml/minutt) eller alvorlig (15–29 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon som behandles for akutt DVT, akutt LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE bør behandles med 15 mg to ganger daglig i de første 3 ukene.

Deretter er den anbefalte dosen Xarelto 20 mg én gang daglig. En dosereduksjon fra 20 mg én gang daglig til 15 mg én gang daglig skal vurderes dersom pasientens antatte blødningsrisiko er høyere enn risikoen for tilbakevendende DVT og LE. Anbefalingen om bruk av 15 mg er basert på farmakokinetisk modellering og er ikke undersøkt ved disse kliniske forholdene. Xarelto skal brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig (kreatininclearance 15–29 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon og anbefales ikke hos pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt. Når den anbefalte dosen er 10 mg én gang daglig (etter ≥ 6 måneders behandling), er ingen dosejustering av den anbefalte dosen nødvendig.

Xarelto skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon* som samtidig tar andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban.

Barn

Ingen dosejustering er nødvendig hos barn som er ≥ 1 år med lett nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate på 50–80 ml/minutt/1,73 m²), basert på data hos voksne og begrenset data hos pediatriske pasienter.

Xarelto anbefales ikke hos barn som er ≥ 1 år med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate på <50 ml/minutt/1,73 m²), fordi det ikke finnes noen tilgjengelige kliniske data.

Hos barn <1 år skal estimering av serumkreatinin utføres i stedet for glomerulære filtrasjonshastighet (GFR). Xarelto anbefales ikke hos barn <1 år med serumkreatininresultater over 97,5-prosentil, da det ikke finnes tilgjengelige data (se preparatomtale Xarelto granulat til mikstur, suspensjon, pkt. 4.2 for referanseverdier).

Behandlingsvarighet

Voksne

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

Barn

Alle barn, bortsett fra de <2 år med kateterrelatert trombose

Behandling med Xarelto bør fortsettes i minst 3 måneder. Behandling kan forlenges i opptil 12 måneder når det er klinisk nødvendig. Nytte-risikoforholdet ved fortsatt behandling etter 3 måneder bør vurderes på individuell basis og ta hensyn til risikoen for tilbakevendende trombose kontra potensiell blødningsrisiko.

* Med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30–49 ml/minutt) til Xarelto 10 mg.

Barn <2 år med kateterrelatert trombose

Behandling med Xarelto bør fortsettes i minst 1 måned. Behandling kan forlenges i opptil 3 måneder når klinisk nødvendig. Nytt-risikoforholdet ved fortsatt behandling etter 1 måned bør vurderes på individuell basis og ta hensyn til risikoen for tilbakevendende trombose kontra potensiell blødningsrisiko.

Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter med koronar arteriesykdom eller symptomatisk perifer arteriesykdom ved høy risiko for iskemiske hendelser

Den anbefalte dosen Xarelto er 2,5 mg to ganger daglig.

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

Hos pasienter etter en vellykket revaskulariseringsprosedyre av nedre ekstremitetene (kirurgisk eller endovaskulært, inkludert hybridprosedyrer) på grunn av symptomatisk perifer arteriesykdom, skal behandling ikke startes før hemostase oppnås (se også pkt. 5.1 i preparatomtalen).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30–49 ml/minutt). Xarelto skal brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15–29 ml/minutt) og anbefales ikke hos pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt.

Xarelto skal brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30–49 ml/minutt) som samtidig tar andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban.

Behandlingsvarighet

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

Samtidig administrasjon med platehemmende behandling

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

Andre advarsler og forsiktighetsregler for pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom

Sikkerhet og effekt av Xarelto 2,5 mg to ganger daglig i kombinasjon med ASA er undersøkt hos pasienter som har koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom og høy risiko for iskemiske hendelser.

Hos pasienter etter nylig revaskulariseringsprosedyre av nedre ekstremitetene på grunn av symptomatisk perifer arteriesykdom, har sikkerhet og effekt av Xarelto 2,5 mg to ganger daglig blitt undersøkt i kombinasjon med det platehemmende midlet ASA alene eller ASA pluss kortvarig behandling med klopidogrel. Hvis det er

nødvendig, bør dobbel platehemmende behandling med klopidogrel være kortvarig. Langvarig dobbel platehemmende behandling bør unngås.

Pasienter kunne i tillegg, etter nylig vellykket revaskulariseringsprosedyre av nedre ekstremitetene (kirurgisk eller endovaskulær, inkludert hybridprosedyrer) på grunn av symptomatisk perifer arteriesykdom, motta standard dose av klopidogrel én gang daglig i inntil 6 måneder (se også pkt. 5.1 i preparatomtalen).

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

Samtidig behandling av koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom med Xarelto 2,5 mg to ganger daglig og ASA er kontraindisert hos pasienter med tidligere hemoragisk eller lakunært slag, eller ethvert slag i løpet av siste måned.

Behandling med Xarelto 2,5 mg skal unngås hos pasienter med tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall (TIA) som mottar dobbel platehemmende behandling.

Xarelto bør brukes med forsiktighet sammen med ASA til pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom:

- som er ≥ 75 år. Nytt risikoforholdet for behandlingen bør vurderes regelmessig for hver enkelt pasient.
- som har lav kroppsvekt (< 60 kg).
- inkludert pasienter med koronar arteriesykdom som har alvorlig symptomatisk hjertesvikt. Studiedata tyder på at disse pasientene kan ha mindre nytte av behandling med Xarelto (se pkt. 5.1 i preparatomtalen for ytterligere avklaring).

Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter etter hendelser med akutt koronarsyndrom med forhøyede verdier av biomarkører for hjertet

Den anbefalte dosen er 2,5 mg to ganger daglig. Behandling bør startes opp så snart som mulig etter at hendelsen med akutt koronarsyndrom er stabilisert, men tidligst 24 timer etter ankomst på sykehuset og på det tidspunktet parenteral antikoaguleringsbehandling normalt seponeres.

I tillegg til Xarelto 2,5 mg bør pasientene også ta en daglig dose med 75–100 mg acetylsalisylsyre (ASA), eller en daglig dose med 75–100 mg ASA i tillegg til enten en daglig dose på 75 mg klopidogrel eller en standard daglig dose med tiklopidin.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30–49 ml/minutt). Xarelto skal brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15–29 ml/minutt) og anbefales ikke hos pasienter med kreatininclearance < 15 ml/minutt.

Xarelto skal brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30–49 ml/minutt) som samtidig tar andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban.

Behandlingsvarighet

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

Samtidig administrasjon med platehemmende behandling

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

Andre advarsler og forsiktighetsregler for pasienter med akutt koronarsyndrom

Sikkerhet og effekt av Xarelto 2,5 mg to ganger daglig er undersøkt i kombinasjon med de platehemmende midlene ASA alene eller ASA pluss klopido­grel/tiklopidin hos pasienter med nylig akutt koronarsyndrom.

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

Xarelto bør brukes med forsiktighet sammen med ASA, eller sammen med ASA samt klopido­grel eller tiklopidin til pasienter med akutt koronarsyndrom:

- som er ≥ 75 år. Nytt risiko­forholdet for behandlingen bør vurderes regelmessig for hver enkelt pasient.
- som har lav kroppsvekt (< 60 kg)

Samtidig behandling av akutt koronarsyndrom med Xarelto og antiblodplatebehandling er kontraindisert hos pasienter med tidligere slag eller et forbigående iskemisk anfall (TIA).

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

Den anbefalte dosen er Xarelto 10 mg oralt én gang daglig. Initialdosen skal gis 6 til 10 timer etter det kirurgiske inngrepet, forutsatt at hemostase er etablert.

Behandlingsvarighet

Behandlingens varighet bestemmes av pasientens individuelle risiko for venøs tromboembolisme avhengig av type ortopedisk inngrep som er utført.

- For pasienter som gjennomgår større hofteleddskirurgi, bør behandlingen vare i 5 uker.
- For pasienter som gjennomgår større kneleddskirurgi, bør behandlingen vare i 2 uker.

Oralt inntak

Xarelto 2,5 mg og 10 mg tabletter kan tas med eller uten mat.

Xarelto 1 mg/ml granulat til mikstur, suspensjon og Xarelto 15 mg og 20 mg tabletter skal tas sammen med mat for å sikre stabilt opptak av Xarelto.

Voksne

Til pasienter som ikke kan svelge hele tabletter kan Xarelto-tabletten knuses og blandes med vann eller eplepuré umiddelbart før bruk og administreres oralt. Umiddelbart etter administrering av knuste Xarelto filmdrasjerte tabletter 15 mg eller 20 mg bør mat inntas.

Den knuste Xarelto-tabletten kan også gis via magesonde etter at man har forsikret seg om at magesonden er riktig plassert. Den knuste tabletten bør administreres med en liten mengde vann via en magesonde som etterpå bør skylles med vann. Umiddelbart etter administrering av knuste Xarelto filmdrasjerte tabletter 15 mg eller 20 mg bør enteral føde tilføres.

Barn

Til barn som veier minst 30 kg og som ikke kan svelge hele tabletter bør Xarelto granulat til mikstur, suspensjon brukes. Hvis Xarelto granulat til mikstur, suspensjon ikke er umiddelbart tilgjengelig ved forskrivning av Xarelto 15 mg og 20 mg, kan disse dosene gis ved å knuse 15 mg eller 20 mg tabletter og blande dette med vann eller eplepuré umiddelbart før bruk og administrere dette oralt.

Mikstur, suspensjon og den knuste Xarelto-tabletten kan gis via en nasogastrisk sonde eller magesonde. Gastrisk plassering av sonden skal bekreftes før administrering av Xarelto. Administrering av Xarelto distalt for magen skal unngås.

Pasienter med kunstige klaffer

Behandling med Xarelto er ikke anbefalt hos pasienter med kunstige hjerteklaffer.

Perioperativ håndtering

Dersom det er behov for en invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep bør, dersom dette er mulig og basert på en klinisk vurdering av legen, behandlingen med:

- Xarelto 10/15/20 mg tabletter og Xarelto 1 mg/ml granulat til mikstur avbrytes minst 24 timer før inngrepet.
- Xarelto 2,5 mg avbrytes minst 12 timer før inngrepet.

Dersom inngrepet ikke kan utsettes, skal økt blødningsrisiko vurderes mot behovet for rask utførelse av inngrepet.

Xarelto bør gjenopptas så snart som mulig etter invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep, dersom den kliniske situasjonen tillater dette og tilstrekkelig hemostase er etablert.

Spinal-/epiduralanestesi eller -punksjon

Når nevroaksial anestesi (spinal-/epiduralanestesi) eller spinal-/epiduralpunksjon brukes, har pasienter som behandles med antitrombotiske midler til forebygging av tromboemboliske komplikasjoner, risiko for å utvikle epiduralt eller spinalt hematoma som kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Risikoen for slike hendelser kan øke ved postoperativ bruk av inneliggende epiduralkatetre eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen. Risikoen kan også øke ved traumatisk eller gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasientene må overvåkes hyppig med tanke på tegn og symptomer på nedsatt nevrologisk funksjon (f.eks. nummenhet eller svakhet i bena, tarm- eller blæredysfunksjon). Ved nevrologisk utfall er rask diagnostisering og behandling nødvendig. Før nevroaksial intervensjon må legen veie de potensielle fordelene opp mot risiko hos antikoagulerende pasienter og hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse.

Spesifikke anbefalinger for hver indikasjon:

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

Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne pasienter

Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos barn

Det er ingen klinisk erfaring med bruk av Xarelto 15 og 20 mg tabletter hos voksne eller med bruk av Xarelto hos barn i slike situasjoner. For å redusere mulig risiko for blødninger som er forbundet med samtidig bruk av Xarelto og nevroaksial anestesi (epidural/spinal) eller spinalpunksjon, bør det tas hensyn til den farmakokinetiske profilen for Xarelto. Innsetting og uttak av et epiduralkateter eller lumbalpunksjon utføres helst når antikoagulanteffekten for Xarelto er beregnet å være lav. Det eksakte tidspunktet for å oppnå en tilstrekkelig lav antikoagulanteffekt hos hver enkelt pasient er imidlertid ukjent og bør veies opp mot hvor mye den diagnostiske prosedyren haster.

Basert på den generelle PK-karakteristikken ved minst 2 × halveringstiden, bør det gå minst 18 timer etter siste administrering av Xarelto hos ung, voksne pasienter og 26 timer hos eldre pasienter før et epiduralkateter fjernes (se pkt. 5.2 i preparatomtalen). Etter at kateteret er fjernet, bør det gå minst 6 timer før administrering av den neste dosen med Xarelto. Ved traumatisk punksjon må administrering av Xarelto utsettes i 24 timer.

Det finnes ingen tilgjengelige data om timing av innsetting eller fjerning av nevroaksialt kateter hos barn som er under behandling med Xarelto. I slike tilfeller skal Xarelto seponeres og en kortvirkende parenteral antikoagulant vurderes.

Forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi

For å redusere mulig risiko for blødninger som er forbundet med samtidig bruk av Xarelto og nevroaksial anestesi (epidural/spinal) eller spinalpunksjon, bør det tas hensyn til den farmakokinetiske profilen for Xarelto.

Innsetting og uttak av et epiduralkateter eller lumbalpunksjon utføres helst når antikoagulanteffekten for Xarelto er beregnet å være lav (se pkt. 5.2 i preparatomtalen).

Det bør gå minst 18 timer etter siste administrering av Xarelto før et epiduralkateter fjernes. Etter at kateteret er fjernet, bør det gå minst 6 timer før administrering av den neste dosen med Xarelto.

Ved traumatisk punksjon må administrering av Xarelto utsettes i 24 timer.

Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter med koronar arteriesykdom eller symptomatisk perifer arteriesykdom ved høy risiko for iskemiske hendelser

Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter etter hendelser med akutt koronarsyndrom med forhøyede verdier av biomarkører for hjertet

Det er ingen klinisk erfaring med bruk av Xarelto 2,5 mg og platehemmende midler i slike situasjoner. Blodplateaggregasjonshekkere skal seponeres som anbefalt i preparatomtalene.

For å redusere mulig risiko for blødninger som er forbundet med samtidig bruk av Xarelto og nevroaksial anestesi (epidural/spinal) eller spinalpunksjon, bør det tas hensyn til den farmakokinetiske profilen for Xarelto.

Innsetting og uttak av et epiduralkateter eller lumbalpunksjon utføres helst når antikoagulanteffekten for Xarelto er beregnet å være lav (se pkt. 5.2 i preparatomtalen). Det eksakte tidspunktet for å oppnå en tilstrekkelig lav antikoagulanteffekt hos hver enkelt pasient er imidlertid ukjent.

Overgang fra vitamin K-antagonister (VKA) til Xarelto

Ved **forebyggende behandling av slag og systemisk emboli** bør VKA-behandling seponeres og behandling med Xarelto initieres når **INR er $\leq 3,0$** .

Ved behandling av **DVT, LE og forebyggende behandling av tilbakevendende DVT og LE** bør VKA-behandling seponeres og behandling med Xarelto initieres når **INR er $\leq 2,5$** .



* Se doseringsanbefalinger for nødvendig daglig dose.

Måling av INR er ikke egnet til å måle antikoagulerende aktivitet for Xarelto og bør derfor ikke brukes til dette formålet. Behandling med Xarelto alene krever ikke rutinemessig overvåking av koagulasjon.

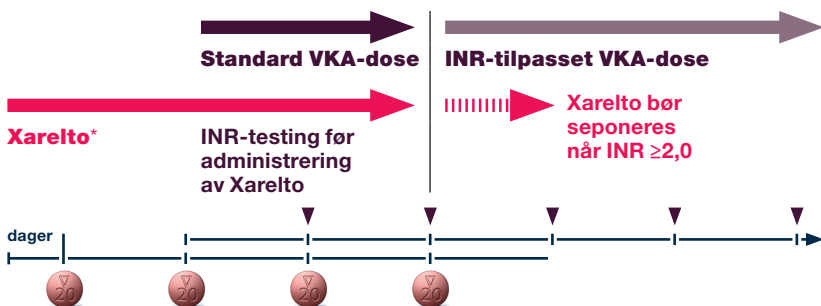
Overgang fra Xarelto til VKA

Ved overgang fra Xarelto til VKA kan utilstrekkelig antikoagulering oppstå. Vedvarende tilstrekkelig antikoagulering bør sikres ved enhver overføring til en alternativ antikoagulant. Merk at Xarelto kan bidra til økt INR.

Voksne og barn

Ved overgang til VKA bør Xarelto og VKA gis samtidig inntil **INR når $\geq 2,0$** . I de første 2 dagene av overgangsperioden bør standard initiell VKA-dosering benyttes, etterfulgt av VKA-dosering i henhold til INR-testing.

OVERGANG FRA XARELTO TIL VKA



* Se doseringsanbefalinger for nødvendig daglig dose.

Måling av INR er ikke egnet til å måle antikoagulerende aktivitet for Xarelto. Mens pasientene bruker både Xarelto og VKA **bør INR ikke testes tidligere enn 24 timer etter forrige dose, men før neste dose med Xarelto.** Så snart Xarelto er seponert vil INR-verdier målt minst 24 timer etter siste dose gi et riktig bilde av VKA-doseringen.

Barn

Barn som bytter behandling fra Xarelto til VKA må fortsette med Xarelto i 48 timer etter første dose med VKA. Etter 2 dager med samtidig administrering, skal det innhentes en INR før neste planlagte dose av Xarelto. Det anbefales at samtidig administrering av Xarelto og VKA opphører når INR er $\leq 2,0$.

Overgang fra parenterale antikoagulanter til Xarelto

- Pasienter som får et parenteralt legemiddel med en fast doseringsplan slik som lavmolekylært heparin: Det parenterale legemidlet seponeres og Xarelto gis 0–2 timer før neste planlagte administrering av det parenterale legemidlet.
- Pasienter som får et kontinuerlig administrert parenteralt legemiddel slik som intravenøs ufraksjonert heparin: Xarelto gis på tidspunktet for seponering.

Overgang fra Xarelto til parenterale antikoagulanter

Den første dosen med parenteral antikoagulant bør gis i stedet for neste dose med Xarelto på det samme tidspunktet.

Populasjoner med potensielt høyere blødningsrisiko

Som andre antikoagulanter, kan Xarelto gi økt risiko for blødning.

Xarelto er derfor kontraindisert hos pasienter:

- med aktiv klinisk signifikant blødning.
- med en lesjon eller tilstand dersom dette anses å være en betydelig risiko for alvorlig blødning. Dette kan omfatte nåværende eller nylig gastrointestinal ulcussykdom, eksisterende ondartede svulster med høy risiko for blødning, nylig skade i hjerne eller ryggrad, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, ryggrad eller øyeregion, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser eller vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter.
- som får samtidig behandling med en annen antikoagulant, f.eks. ufraksjonert heparin, lavmolekylære hepariner (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivat (fondaparinuks etc.), orale antikoagulanter (warfarin, dabigatraneteksilat, apixaban etc.), unntatt ved bytte av behandling til eller fra Xarelto eller når ufraksjonert heparin administreres i doser som er nødvendig for å holde sentralt vene- eller arteriekateter åpent.
- med leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkludert cirrhosepasienter med Child Pugh B og C.

Eldre: Risikoen for blødninger øker med alderen.

Flere undergrupper av pasienter har økt blødningsrisiko og må overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på blødningskomplikasjoner.

Avgjørelsen om disse pasientene skal få behandling skal tas etter vurdering av nytte av behandlingen mot risiko for blødning.

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

For voksne: Se "Doseringsanbefalinger" for pasienter med moderat (kreatininclearance 30–49 ml/minutt) eller alvorlig (kreatininclearance 15–29 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon. Xarelto skal brukes med forsiktighet hos pasienter med kreatininclearance 15–29 ml/minutt og hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon* som samtidig tar andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av rivaroksbab. Bruk av Xarelto er ikke anbefalt hos pasienter med kreatininclearance <15 ml/minutt.

For barn som er ≥ 1 år med lett nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate på 50–80 ml/minutt/1,73 m²) er ingen dosejustering er nødvendig. Xarelto anbefales ikke hos barn ≥ 1 år med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate på <50 ml/minutt/1,73 m²).

Xarelto anbefales ikke hos barn <1 år med serumkreatininresultater over 97,5-prosentil, da det ikke finnes tilgjengelige kliniske data (se preparatomtalen til granulater til mikstur, suspensjon pkt. 4.2 for referanseverdier).

Pasienter som tar visse andre legemidler samtidig

- Systemiske azolantimykotika (slik som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) eller HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir): Samtidig bruk av Xarelto anbefales ikke
- Det skal utvises forsiktighet hos pasienter som samtidig tar legemidler som påvirker hemostasen, slik som NSAIDs, acetylsalisylsyre og blodplateaggregasjonshemmere eller selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI).
- Pasienter med akutt koronarsyndrom og koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom: Pasienter behandlet med Xarelto og platehemmende midler bør kun få samtidig behandling med NSAIDs dersom nytten er større enn risikoen for blødninger.
- Interaksjonen med erytromycin, klaritromycin eller flukonazol er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasientene, men kan potensielt ha betydning hos pasienter med høy risiko (for pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se ovenfor).

Interaksjonsstudier er kun utført hos voksne. Omfanget av interaksjoner hos den pediatrike populasjonen er ikke kjent. Advarslene overfor må også tas i betraktning for den pediatrike populasjonen.

Pasienter med andre risikofaktorer for blødning

Som med andre antitrombotiske midler, er Xarelto ikke anbefalt hos pasienter med økt blødningsrisiko slik som:

- kongenitale eller ervervede blødningsforstyrrelser
- ukontrollert, alvorlig arteriell hypertensjon
- annen gastrointestinal sykdom utenom aktiv ulcerasjon som potensielt kan føre til blødningskomplikasjoner (f.eks. inflammatorisk tarmsykdom, øsofagitt, gastritt og gastroøsofageal reflukssykdom)
- vaskulær retinopati
- bronkiektasi eller tidligere blødninger i lungene

* Med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30–49 ml/minutt) til Xarelto 2,5 mg og 10 mg.

Pasienter med kreft

Pasienter med malign sykdom kan ha høyere risiko for blødning og trombose samtidig. Den individuelle fordelene ved antitrombotisk behandling må veies opp mot risikoen for blødning hos pasienter med aktiv kreft, avhengig av tumorposisjon, antineoplastisk behandling og sykdomsstadium. Tumorer som befinner seg i mage tarm kanalen eller det urogenitale systemet, har blitt assosiert med en økt risiko for blødning under behandling med Xarelto.

Bruken av Xarelto er kontraindisert hos pasienter med maligne neoplasmer ved høy risiko for blødning (se mer over).

Andre kontraindikasjoner

Xarelto er kontraindisert ved overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene.

Overdosering

Pga. begrenset absorpsjon forventes maksimal effekt og ingen ytterligere økning i gjennomsnittlig plasmaeksposering ved supratherapeutiske doser på 50 mg Xarelto eller høyere hos voksne. Det finnes imidlertid ingen tilgjengelige data ved supratherapeutiske doser hos barn. En reduksjon i den relative biotilgjengeligheten for økende doser (i mg/kg kroppsvekt) ble funnet hos barn, noe som antyder absorpsjonsbegrensninger for høyere doser, også ved inntak sammen med mat.

Et spesifikt reverseringsmiddel (andeksanet alfa) som motvirker rivaroksabans farmakodynamiske effekter er tilgjengelig (se preparatomtalen for andeksanet alfa, preparatnavn Ondexxya, kan søkes opp hos European Medicines Agency: www.ema.europa.eu). Denne effekten er imidlertid ikke fastslått hos barn.

Bruk av medisinsk kull for å redusere absorpsjonen ved overdosering kan overveies.

Dersom en blødningskomplikasjon oppstår hos en pasient som får Xarelto, skal neste administrering av Xarelto utsettes eller behandlingen seponeres, etter behov. Behandling skal tilpasses individuelt i henhold til alvorlighetsgrad og lokalisering av blødningen. Dette kan omfatte:

- Symptomatisk behandling slik som mekanisk kompresjon, kirurgiske prosedyrer, væskebehandling
- Hemodynamisk støtte, blodprodukter eller blodplater
- Hvis blødninger ikke kan kontrolleres med tiltakene nevnt over bør enten administrering av et spesifikt reverseringsmiddel for faktor Xa-hemmere (andeksanet alfa), eller en reverserende prokoagulant, som f.eks. protrombinkompleksskonsentratet (PCC), aktivert protrombinkompleksskonsentratet (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa), vurderes. Det foreligger imidlertid per i dag svært begrenset klinisk erfaring med bruk av disse legemidlene hos voksne og barn som får Xarelto. Anbefalingen baseres også på begrensede prekliniske data. Gjentatt dosering av rekombinant faktor VIIa skal vurderes og titreres avhengig av forbedringer i blødningsstatus.

På grunn av den høye plasmaproteinbindingen er Xarelto antagelig ikke dialyserbart.

Koagulasjonstesting

Xarelto krever ikke rutinemessig overvåking av antikoagulasjonseffekt. Måling av Xarelto-nivåer kan imidlertid være nyttige i unntakstilfeller der kunnskap om Xarelto-eksponering kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser, f.eks. ved overdosering og hastekirurgi.

Anti-faktor Xa-tester med Xarelto-spesifikke kalibratorer for måling av rivaroksaban-nivåer er kommersielt tilgjengelig. Dersom klinisk indisert kan hemostatisk status også vurderes ved protrombintid (PT) ved bruk av Neoplastin reagens slik det er beskrevet i preparatomtalen.

Følgende koagulasjonstester kan gi forhøyede verdier: PT, aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) og PT-basert INR (international normalized ratio).

INR-testing ble utviklet for å måle effekten av VKA og er ikke egnet til å måle anti-koagulasjonsvirkning av Xarelto. INR kan brukes ved overgang fra Xarelto til VKA som beskrevet ovenfor.

Forkortelser:

ASA: acetylsalisylsyre; DVT: dyp venetrombose; GFR: glomerulær filtrasjonshastighet; HIV: humant immunsviktvirus; INR: International Normalised Ratio; LE, lungeemboli; NSAID: ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler; PCI: perkutan koronarintervensjon; VKA: vitamin k-antagonister; VTE: venøs tromboembolisme.

Referanse:

1. Xarelto (rivaroksaban) preparatomtale, godkjent av Europakommisjonen.
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xarelto-epar-product-information_no.pdf

Oversikt over dosering hos voksne*

INDIKASJON ¹	DOSERING ¹	SPEIELLE PASIENTGRUPPER ¹
Forebygging av slag hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer ^a	Xarelto 20 mg én gang daglig	<p>Pasienter med nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance 15–49 ml/min^b Xarelto 15 mg én gang daglig</p> <p>PCI med innsatt stent i maksimalt 12 måneder Xarelto 15 mg én gang daglig i tillegg til en P2Y₁₂-hemmer (f.eks. klopidogrel)</p> <p>PCI med innsatt stent</p> <p>Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance 30–49 ml/min^b Xarelto 10 mg én gang daglig i tillegg til en P2Y₁₂-hemmer (f.eks. klopidogrel)</p>
Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) , og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne pasienter	<p>Behandling og forebygging av tilbakefall, dag 1–21 Xarelto 15 mg to ganger daglig</p> <p>Forebygging av tilbakefall, fra og med dag 22 Xarelto 20 mg én gang daglig</p> <p>Forlenget forebygging av tilbakefall, fra og med måned 7 Xarelto 10 mg én gang daglig</p> <p>Forlenget forebygging av tilbakefall, fra og med måned 7 Xarelto 20 mg én gang daglig hos pasienter med høy risiko for tilbakevendende DVT eller LE, slik som ved:</p> <ul style="list-style-type: none"> • kompliserte komorbiditeter • tilbakevendende DVT/LE ved forlenget forebygging med 10 mg én gang daglig 	<p>Pasienter med nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance 15–49 ml/min^b</p> <p>Behandling og forebygging av tilbakefall, dag 1–21 Xarelto 15 mg to ganger daglig</p> <p>Deretter Xarelto 15 mg én gang daglig i stedet for Xarelto 20 mg én gang daglig dersom pasientens antatte blødningsrisiko er høyere enn risikoen for tilbakevendende DVT og LE.</p> <p>Når den anbefalte dosen er Xarelto 10 mg én gang daglig, er ingen dosejustering nødvendig.</p>
Forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi	Xarelto 10 mg én gang daglig	
Forebygging av atero-trombotiske hendelser hos voksne pasienter med koronar arteriesykdom eller symptomatisk perifer arteriesykdom ved høy risiko for iskemiske hendelser	Xarelto 2,5 mg to ganger daglig i kombinasjon med acetylsalisylsyre 75–100 mg/dag	
Forebygging av atero-trombotiske hendelser hos voksne pasienter etter akutt koronarsyndrom med forhøyede verdier av biomarkører for hjertet	Xarelto 2,5 mg to ganger daglig administrert sammen med standard platehemmende behandling (enten acetylsalisylsyre 75–100 mg/dag alene, eller med acetylsalisylsyre 75–100 mg/dag samt klopidogrel 75 mg/dag eller en standarddose tiklopidin)	

Xarelto 15 mg og 20 mg bør TAS MED MAT¹

Til pasienter som ikke kan svelge hele tabletter, kan Xarelto-tabletten knuses og blandes med vann eller eplepuré umiddelbart før bruk og administreres oralt.

*For dosering ved behandling av venøs tromboembolisme (VTE) og forebygging av tilbakevendende VTE hos pediatriske pasienter, se tabell med Xarelto doseringsskjema basert på kroppsvekt hos barn på side 5.

- Med en eller flere risikofaktorer, slik som kongestiv hjertesvikt, hypertoni, alder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall.
- Brukes med forsiktighet hos pasienter med kreatininclearance 15–29 ml/minutt og hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon som samtidig tar andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av rivaroksbabn.
- Ikke anbefalt som et alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile eller som kan få trombolyse eller lungeembolektomi.



Bayer AS, Drammensveien 288, Postboks 193,
1325 Lysaker, Tlf.: 23 13 05 00, www.bayer.no