



Xarelto®

Hurtigveiledning om dosering

GODKJENTE INDIKASJONER



XARN0105 – Bilbo

For ytterligere informasjon, se i den
fullstendige doseringsveiledningen for
Xarelto eller besøk **www.xarelto.no**

Referanse

1. Xarelto preparatomtale avsnitt 4.2, oppdatert 08/2018.

L.NO.MKT.08.2018.2337





Forebygging av slag ved atrieflimmer¹

Normal nyrefunksjon

Én gang daglig

CrCl $\geq$ 50 ml/min



Xarelto
20 mg $\times$ 1

Nedsatt nyrefunksjon

Én gang daglig

CrCl 30–49 ml/min^a

CrCl 15–29 ml/min

Brukes med forsiktighet



Xarelto
15 mg $\times$ 1

CrCl < 15 ml/min

Bruk ikke anbefalt



Xarelto 15 mg og 20 mg bør tas sammen med mat

a. Må brukes med forsiktighet når pasienten samtidig får andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban.



Forebygging av slag ved PCI med innsetting av stent¹

Normal nyrefunksjon

Maks 12 md.

Én gang
daglig



Xarelto
15 mg $\times$ 1^a

Etter 12 md.

Én gang
daglig



Xarelto
20 mg $\times$ 1

Nedsatt nyrefunksjon^b

Maks 12 md.

Én gang
daglig



Xarelto
10 mg $\times$ 1^a

Etter 12 md.

Én gang
daglig



Xarelto
15 mg $\times$ 1



Xarelto 15 mg og 20 mg bør tas sammen med mat

a. I tillegg til P2Y₁₂-hemmer.

b. Ikke anbefalt hos pasienter med CrCl < 15 ml/min; må brukes med forsiktighet hos pasienter med CrCl 15–29 ml/min og hos pasienter med CrCl 30–49 ml/min når pasienten samtidig får andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban.





Forebygging av slag ved konvertering¹

Normal nyrefunksjon

Én gang daglig

CrCl $\geq$ 50 ml/min



Xarelto
20 mg $\times$ 1

Nedsatt nyrefunksjon

Én gang daglig

CrCl 30–49 ml/min^a

CrCl 15–29 ml/min

Brukes med forsiktighet



Xarelto
15 mg $\times$ 1

CrCl < 15 ml/min

Bruk ikke anbefalt

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

Ved transosofageal ekkokardiografi (TEE)-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.



Xarelto 15 mg og 20 mg bør tas sammen med mat

a. Må brukes med forsiktighet når pasienten samtidig får andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban.



Sekundær forebygging etter akutt koronarsyndrom¹

I kombinasjon med trombocytthemmende standardbehandling^a

To ganger daglig



Xarelto
2,5 mg $\times$ 2^b

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.

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.

- a. I tillegg til 2,5 mg Xarelto bør pasientene også ta en daglig dose med 75–100 mg ASA, eller en daglig dose med 75–100 mg ASA i tillegg til enten en daglig dose på 75 mg klopidoogrel eller en standard daglig dose med tiklopidin.
- b. Ikke anbefalt hos pasienter med CrCl < 15 ml/min; må brukes med forsiktighet hos pasienter med CrCl 15–29 ml/min og hos pasienter med CrCl 30–49 ml/min når pasienten samtidig får andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban.





Lungeemboli og dyp venetrombose¹

Dag 1 til 21

To ganger daglig



Xarelto
15 mg x2^a

Fra dag 22

Én gang daglig



Xarelto
20 mg x1^{a,b}

Etter 6 måneder

Én gang daglig



Xarelto
10 mg x1^a

Individuell
risikovurdering



Xarelto
20 mg x1^{a,b}

Hvis høy risiko for tilbakefall av VTE:

- Kompliserte komorbiditeter
- Tilbakevendende LE eller DVT ved forlenget forebyggelse (under behandling med Xarelto 10 mg én gang daglig)



Xarelto 15 mg og 20 mg bør tas sammen med mat

- a. Ikke anbefalt hos pasienter med CrCl < 15 ml/min; må brukes med forsiktighet hos pasienter med CrCl 15–29 ml/min og hos pasienter med CrCl 30–49 ml/min når pasienten samtidig får andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban.
- b. Hos pasienter med CrCl 15–49 ml/min. 15 mg én gang daglig bør vurderes hvis pasientens antatte blodningsrisiko oppveier risikoen for tilbakevendende LE/DVT.



Forebygging af VTE ved hofte- eller kneprotesekirurgi¹

Total kneleddsprotese

Én gang daglig
i 2 uker



Xarelto
10 mg x1^a

Total hofteleddsprotese

Én gang daglig
i 5 uker



Xarelto
10 mg x1^a

Initialdosen med Xarelto skal gis 6 til 10 timer etter det kirurgiske inngrepet, forutsatt at hemostase er etablert.

Pasienter som samtidig får en parenteral antikoagulant, bør få Xarelto 0–2 timer før neste planlagte administrering av det parenterale legemidlet (f.eks. lavmolekylært heparin) eller når et kontinuerlig administrert parentalt legemiddel seponeres (f.eks. intravenøst ufraksjonert heparin). Gi den første dosen med parenteral antikoagulant når neste dose med Xarelto skulle vært gitt.

- a. Ikke anbefalt hos pasienter med CrCl < 15 ml/min; må brukes med forsiktighet hos pasienter med CrCl 15–29 ml/min og hos pasienter med CrCl 30–49 ml/min når pasienten samtidig får andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban.





Kronisk koronarsykdom og perifer karsykdom¹

Tosidig behandlingstilnærming



NY INDIKASJON – Xarelto, administrert sammen med ASA, er indisert til forebygging av aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter med koronarsykdom eller symptomatisk perifer karsykdom ved høy risiko for iskemiske hendelser.

a. Ikke anbefalt hos pasienter med CrCl < 15 ml/min; må brukes med forsiktighet hos pasienter med CrCl 15–29 ml/min og hos pasienter med CrCl 30–49 ml/min når pasienten samtidig får andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban.

Doseringsanbefalinger før og etter invasive prosedyrer og kirurgiske inngrep

- ◆ Xarelto avbrytes minst 24 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

Overdosering

- ◆ Sjeldne tilfeller av overdoser opptil 600 mg og som er uten blødningskomplikasjoner eller andre bivirkninger er rapportert. Pga. begrenset absorpsjon forventes maksimal effekt og ingen ytterligere økning i gjennomsnittlig plasmaeksposering ved supratherapeutiske doser på 50 mg Xarelto eller høyere
- ◆ Et spesifikt antidot som motvirker Xareltos farmakodynamiske effekter er ikke tilgjengelig
- ◆ Bruk av medisinsk kull for å redusere absorpsjonen ved overdosering med Xarelto kan overveies



Blødningsrisiko

- ◆ Blødningsrisiko kan øke med økende alder
- ◆ Som med andre antikoagulanter, skal pasienter som bruker Xarelto observeres nøye for tegn på blødning. Det er anbefalt å bruke det med forsiktighet ved tilstander med økt risiko for blødning. Administrering av Xarelto skal avbrytes dersom det oppstår alvorlig blødning
- ◆ Som med andre antitrombotiske midler er rivaroksaban ikke anbefalt hos pasienter med økt blødningsrisiko som kongenitale eller ervervede blødningsforstyrrelser, ukontrollert, alvorlig arteriell hypertensjon, annen gastro-intestinal sykdom utenom aktiv ulcerasjon som potensielt kan føre til blødningskomplikasjoner (f.eks. inflammatorisk tarmsykdom, øsofagitt, gastritt, gastroøsofageal refluks-sykdom), vaskulær retinopati og bronkiektasi eller tidligere blødning i lungene
- ◆ I SPAF-studien ROCKET AF ble blødninger i slimhinner (dvs. epistaksis, gingival-, gastro-intestinal-, og urogenitalblødninger, inkl. unormale vaginalblødninger eller økt menstruasjonsblødning) og anemi sett hyppigere under langtidsbehandling med rivaroksaban sammenlignet med VKA-behandling. I tillegg til egnet klinisk overvåking kan derfor laboratorietester av hemoglobin/hematokrit være nyttig for å oppdage skjulte blødninger og fastslå klinisk relevans av synlige blødninger
- ◆ Uforklarlige fall i hemoglobinnivået eller blodtrykket må undersøkes med tanke på å lokalisere blødningen



Behandling av blødninger

- ◆ Dersom en blødningskomplikasjon oppstår hos en pasient som får Xarelto, skal neste administrering av Xarelto utsettes eller behandlingen seponeres, etter behov
- ◆ Xarelto har en halveringstid på ca. 5–13 timer
- ◆ Behandling skal tilpasses individuelt i henhold til alvorlighetsgrad og lokalisering av blødningen. Egnet symptomatisk behandling kan brukes ved behov, f.eks. mekanisk kompresjon (f.eks. ved alvorlig epistaksis), kirurgiske prosedyrer for blødningskontroll, væskebehandling og hemodynamisk støtte, blodprodukter (pakkede røde blodceller eller ferskfrosset plasma, avhengig av anemi eller koagulopati) eller blodplater.
- ◆ Hvis blødningen ikke kan kontrolleres med tiltakene nevnt over bør administrering av en spesifikk reverserende prokoagulant vurderes, som f.eks. protrombinkomplekskonsentratet (PCC), aktivert protrombin-komplekskonsentratet (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa)
- ◆ På grunn av den høye graden av plasmaproteinbinding er rivaroksaban antagelig ikke dialyserbart



Kontraindikasjoner

- ◆ Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene
- ◆ Aktiv klinisk signifikant blødning
- ◆ Lesjoner eller tilstander, dersom dette anses å være en betydelig risiko for alvorlig blødning. Dette kan omfatte nåværende eller nylig gastrointestinal ulcussykdom, eksisterende ondartede svulster med høy risiko for blødning, nylig skade i hjerne eller ryggrad, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, ryggrad eller øyeregion, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter
- ◆ Samtidig behandling med alle andre anti-koagulanter, f.eks. ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinux etc.), orale antikoagulanter (warfarin, dabigatran-eteksilat, apixaban etc.), unntatt ved bytte av behandling til eller fra rivaroksaban eller når ufraksjonert heparin administreres i doser som er nødvendig for å holde sentralt vene- eller arteriekateter åpent
- ◆ Samtidig behandling av akutt koronarsyndrom med antiblodplatebehandling hos pasienter med tidligere slag eller et forbigående iskemisk anfall (TIA)
- ◆ Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkludert cirrhosepasienter med Child Pugh B og C
- ◆ Graviditet og amming



Forsiktighetsregler

- ♦ Klinisk overvåking i tråd med praksis for antikoagulasjon er anbefalt gjennom hele behandlingsperioden
- ♦ Brukes med forsiktighet ved samtidig behandling som påvirker hemostasen, f.eks. NSAIDs, acetylsalisylsyre og blodplateaggregasjons-hemmere eller selektive serotoninreopptaks-hemmere (SSRI) og serotonin-noradrenalin-reopptakshemmere (SNRI). (se også Kontraindikasjoner). Passende profylaktisk behandling kan vurderes ved risiko for ulcerøs gastrointestinal sykdom

Pasienter som ikke anbefales behandling med Xarelto

Pediatrisk populasjon

- ♦ Sikkerhet og effekt av Xarelto hos barn i alderen 0–18 år har ikke blitt fastslått. Xarelto anbefales derfor ikke til barn under 18 år

Pasienter med kunstige klaffer

- ♦ Sikkerhet og effekt av Xarelto er ikke undersøkt hos pasienter med kunstige hjerteklaffer. Behandling med Xarelto anbefales derfor ikke til disse pasientene

LE-pasienter som er hemodynamisk ustabile

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



Interaksjoner

- ♦ Xarelto anbefales ikke brukt hos pasienter som samtidig får systemisk behandling med azolantimykotika (som ketokonazol, itra-konazol, vorikonazol og posakonazol) eller HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir). Disse virkestoffene er kraftige hemmere av både CYP3A4 og P-gp.

Vanlige bivirkninger ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

- ♦ **Blødninger:** Gingival, hematom, ekkymose, epistaksis, hemoptyse, øyeblødning, kutan/subkutan blødning, postoperativ blødning fra sår, blødninger i gastrointestinaltraktus og urogenitaltraktus.
- ♦ **Øvrige:** Anemi, gastrointestinale/abdominale smerter, dyspepsi, kvalme, obstipasjon, diare, oppkast, hypotensjon, pruritus, utslett, smerter i ekstremiteter, svimmelhet, hodepine, nedsatt nyrefunksjon, forhøyede transaminaser, feber, perifer ødem, nedsatt generell styrke og energi, kontusjon, sårsekresjon.



▼ **Xarelto «Bayer AG»**

C Antitrombotisk middel, faktor Xa-hemmer.

ATC-nr.:B01AF01

T TABLETTER, filmdrasjerte 2,5 mg, 10 mg, 15 mg og 20 mg: Hver tablett inneholder: Rivaroksaban 2,5 mg, resp. 10 mg, 15 mg og 20 mg, laktose, hjelpestoffer. Fargestoff: 2,5 mg: Gult jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). 10 mg: 15 mg og 20 mg: Rødt jernoksid (E 172), titandioksid (E 171). **Indikasjoner: 2,5 mg:** Administrert sammen med acetylsalisylsyre (ASA) alene, eller sammen med ASA og klopidoogrel eller tiklopidin, indisert til forebygging av aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter etter hendelser med akutt koronarsyndrom med forhøyede verdier av biomarkører for hjertet. **10 mg:** Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi. Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne. For LE-pasienter som er hemodynamisk ustabile, se Forsiktighetsregler. **15 mg og 20 mg:** Forebygging av slag og systemisk emboli hos voksne med ikke-klaff-assosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, slik som kongestiv hjertesvikt, hypertensjon, alder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall. Behandling av DVT og LE, og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne. For LE-pasienter som er hemodynamisk ustabile, se Forsiktighetsregler. **Dosering: Forebygging av aterotrombotiske hendelser etter akutt koronarsyndrom:** 2,5 mg 2 ganger daglig. I tillegg bør det tas 1 daglig dose med 75–100 mg ASA, eller 1 daglig dose med 75–100 mg ASA i tillegg til enten 1 daglig klopidoogredose på 75 mg eller 1 standard daglig tiklopidindose. Behandling bør evalueres regelmessig, og risiko for iskemiske hendelser veies opp mot blødningsrisiko. Forlengelse av behandling > 12 måneder tilpasses individuelt, da erfaring < 24 måneder er begrenset. Behandlingsoppstart så snart som mulig etter stabilisering av hendelsen med akutt koronarsyndrom (inkl. revaskulariseringsprosedyrer), men tidligst 24 timer etter ankomst på sykehus og på tidspunktet parenteral antikoaguleringsterapi normalt seponeres. Ved glemt dose tas den vanlige dosen som anbefalt ved neste fastsatte tidspunkt. Dobbel dose skal ikke tas som erstatning for glemt dose. **Forebygging av VTE etter elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi:** 10 mg 1 gang daglig. Initialdose gis 6–10 timer etter kirurgisk inngrep, forutsatt etablert hemostase. Behandlingsvarighet: Bestemmes av VTE-risiko avhengig av type ortopedisk inngrep. Større hofteledds-kirurgi: 5 uker. Større kneledds-kirurgi: 2 uker. Ved glemt dose skal den tas umiddelbart, og neste dag fortsetter man med 1 daglig dose. **Forebygging av slag og systemisk emboli:** 20 mg 1 gang daglig. Behandling bør pågå over lengre tid forutsatt at fordeler ved forebygging av slag og systemisk emboli er større enn blødningsrisiko. Ved glemt dose skal den tas umiddelbart, og neste dag fortsetter man med 1 daglig dose. Dobbel dose skal ikke tas i løpet av én og samme dag som erstatning for glemt dose. **Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall:** Ved behandlingsoppstart ved akutt DVT eller LE: 15 mg 2 ganger daglig de første 3 ukene, deretter 20 mg 1 gang daglig ved fortsatt behandling/forebygging av tilbakefall. For å lette overgangen fra dosering med 15 mg til 20 mg etter dag 21, finnes en 4 ukers startpakning. Kort behandlingsvarighet (> 3 måneder) bør vurderes ved DVT eller LE fremkalt av alvorlige forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig stor operasjon eller traume). Lengre behandlingsvarighet bør vurderes ved DVT eller LE som ikke har sammenheng med alvorlige, forbigående risikofaktorer, DVT eller LE uten utløsende faktorer, eller en historie med tilbakefall. Når forlenget forebygging (etter fullføring av > 6 måneders behandling for DVT eller LE) er indisert, anbefales 10 mg 1 gang daglig. Ved høy risiko for tilbakefall, f.eks. ved kompliserte komorbiditeter eller tidligere utvikling av tilbakefall ved forlenget forebyggende behandling med 10 mg 1 gang daglig, bør 20 mg 1 gang daglig vurderes. Behandlingsvarighet og dosering bestemmes individuelt etter nøye vurdering av nytte og blødningsrisiko. Ved glemt dose i fasen med 15 mg 2 ganger daglig (dag 1–21), bør dosen tas umiddelbart for å sikre inntaket på 30 mg pr. dag. 2 tabletter med 15 mg kan da tas samtidig. Neste dag bør det fortsettes som anbefalt med 15 mg 2 ganger daglig. Ved glemt dose i fasen med dosering 1 gang daglig bør dosen tas umiddelbart, og neste dag fortsettes med 1 daglig dose. Dobbel dose skal ikke tas i løpet av én og samme dag som erstatning for glemt dose. **Overgang fra/til andre antikoagulanter:** Overgang fra vitamin K-antagonister (VKA) til Xarelto: Ved

forebyggende behandling av slag og systemisk emboli bør VKA-behandling avbrytes og rivaroksaban initieres når $INR \leq 3,0$. Ved behandling av DVT, LE og forebyggende behandling av tilbakefall bør VKA-behandling avbrytes og rivaroksaban initieres når $INR \leq 2,5$. Det er en falsk økning i INR-verdi etter rivaroksabaninntak. INR er ikke egnet til å måle antikoagulerende aktivitet for Xarelto. **Overgang fra Xarelto til VKA:** Tilstrekkelig antikoagulering kan oppstå. Vedvarende tilstrekkelig antikoagulering bør sikres ved enhver overføring til alternativ antikoagulant. Xarelto kan bidra til økt INR. Ved overgang fra Xarelto til VKA, bør VKA gis samtidig inntil $INR \geq 2,0$. De første 2 dagene i overgangsperioden bør standard initieell VKA-dosering benyttes, deretter dosering iht. INR-testing. Ved bruk av både Xarelto og VKA bør INR ikke testes før det er gått minst 24 timer siden forrige dose, men før neste dose med Xarelto. Så snart Xarelto er seponert, kan pålitelig INR-testing tidligst utføres 24 timer etter siste dose. **Overgang fra parenterale antikoagulanter til Xarelto:** Hos pasienter som samtidig får parenteral antikoagulant, seponeres antikoagulant og Xarelto gis 0–2 timer før neste planlagte dose av det parenterale legemidlet (f.eks. lavmolekylært heparin) skulle vært gitt, eller når et kontinuerlig administrert parenteralt legemiddel seponeres (f.eks. intravenøs ufraksjonert heparin). **Overgang fra Xarelto til parenterale antikoagulanter:** 1. dose med parenteral antikoagulant gis når neste dose med Xarelto skulle vært gitt. **Konvertering: Tabletter 15 mg og 20 mg:** Xarelto kan initieres eller fortsettes ved behov for konvertering. Ved transesofageal ekkokardiografi-veiledet konvertering hos pasienter som tidligere ikke er behandlet med antikoagulanter, skal Xarelto-behandling inngangstest > 4 timer før konvertering for å sikre tilstrekkelig antikoagulering. Før konvertering innhentes en bekreftelse på at Xarelto er tatt iht. forskrivning. Beslutning om initiering og varighet av behandling skal ta hensyn til gjeldende retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling for pasienter som gjennomgår konvertering. **Pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som gjennomgår PCI med innsett av stent:** Begrenset erfaring med redusert dose på 15 mg 1 gang daglig (eller 10 mg 1 gang daglig ved moderat nedsatt nyrefunksjon) i tillegg til P2Y₁₂-hemmer i ≤ 12 måneder. **Spesielle pasientgrupper: Nedsatt leverfunksjon:** Se Kontraindikasjoner. **Nedsatt nyrefunksjon:** Brukes med forsiktighet ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon, pga. økt blødningsrisiko. Bruk ved CrCl < 15 ml/minutt anbefales ikke. Moderat eller alvorlig (CrCl på hhv. 30–49 ml/minutt eller 15–29 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon:

Forebygging av slag og systemisk emboli	15 mg 1 gang daglig
Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall	15 mg 2 ganger daglig i de 3 første ukene. Deretter 20 mg 1 gang daglig. Dosereduksjon fra 20 mg til 15 mg 1 gang daglig skal vurderes dersom blødningsrisiko antas å være høyere enn risiko for tilbakefall. Bruk av 15 mg er basert på farmakokinetisk modellering og er ikke undersøkt ved disse kliniske forholdene. Når anbefalt dose er 10 mg 1 gang daglig, er ingen dosejustering nødvendig.

Ingen dosejustering ved lett (CrCl 50–80 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon. Ingen dosejustering ved moderat nedsatt nyrefunksjon ved forebygging av aterotrombotiske hendelser etter akutt koronarsyndrom eller forebygging av VTE etter elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi. **Barn og ungdom < 18 år:** Anbefales ikke da sikkerhet og effekt ikke er fastslått. **Eldre:** Ingen dosejustering nødvendig. **Administrering:** Svelges hele. Kan ev. knuses og blandes med vann eller eplepuré umiddelbart før bruk. Knuet tablett kan også gis via magesonde med litt vann, etter forsikring om at magesonden er riktig plassert. Magesonden bør etterpå skylles med vann. **Tabletter 2,5 mg:** Tas med eller uten mat. **Tabletter 10 mg:** Tas med eller uten mat. **Tabletter 15 mg:** Skal tas sammen med mat. Mat bør inntas eller enteral føde tilføres umiddelbart etter administrering av knust tablett. **Tabletter 20 mg:** Skal tas sammen med mat. Mat bør inntas eller enteral føde tilføres umiddelbart etter administrering av knust tablett. **Kontraindikasjoner:** Overfølsomhet for innholdsstoffene. Aktiv klinisk signifikant blødning. Lesjoner/tilstander, dersom dette anses å være en betydelig risiko for alvorlig blødning. Kan omfatte nåværende eller nylig gastrointestinal ulcus sykdom, eksisterende ondartede svulster med høy blødningsrisiko, nylig skade i hjerne eller rygggrad, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, rygggrad

eller øyeregion, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte øsofagusvaricer, arteriovenøs misdannelse eller vaskulær aneurisme eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormiteter. Samtidig behandling med alle andre antikoagulanter, f.eks. ufraksjonert heparin, lavmolekylært heparin (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivat (fondaparinux etc.), orale antikoagulanter (warfarin, dabigatraneteksilat, apiksaban etc.), unntatt ved bytte av antikoagulasjonsbehandling eller når ufraksjonert heparin administreres for å holde sentralt vene- eller arteriekateter åpent. Leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkl. cirrhosepasienter med Child-Pugh B og C. Graviditet og amning. 2,5 mg: Samtidig behandling av akutt koronarsyndrom med platehemmende behandling ved tidligere slag eller TIA. Samtidig behandling av koronarsykdom/perifer karsykdom med ASA ved tidligere hemoragisk/lakunært slag, eller ethvert slag i løpet av siste måned. **Forsiktighetsregler:** Klinisk overvåking av antikoagulasjon anbefales i hele behandlingsperioden. **Nedsatt nyrefunksjon:** Se Dosering. **Blødningsrisiko:** Pasienten skal observeres nøye for tegn på blødning. Brukes med forsiktighet ved økt blødningsrisiko. Administrering skal avbrytes ved alvorlig blødning. Blødninger i slimhinner (dvs. epistaksis, gingival-, gastrointestinal- og urogenitalblødninger, inkl. unormale vaginalblødninger eller økt menstruasjonsblødning) og anemi er sett hyppigere under langtidsbehandling med rivaroksaban sammenlignet med VKA-behandling. I tillegg til klinisk overvåking kan hemoglobin-/hematokrittester være nyttig for å oppdage skjulte blødninger og fastslå klinisk relevans av synlige blødninger. Ved økt blødningsrisiko må pasienten overvåkes nøye mhp. symptomer på blødningskomplikasjoner og anemi etter behandlingsstart. Ved forebygging av VTE etter elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi kan dette gjøres ved regelmessig klinisk undersøkelse, nøye observasjon av operasjonssår med ev. drenasje, og regelmessig hemoglobinnmåling. Uforklarlige fall i hemoglobinnivå eller blodtrykk må undersøkes for å lokalisere blødning. Blødningsrisiko kan øke med økende alder. Anbefales ikke ved økt blødningsrisiko som kongenitale eller ervervede blødningsforstyrrelser, ukontrollert, alvorlig arteriell hypertensjon, annen gastrointestinal sykdom utenom aktiv ulcerasjon som potensielt kan føre til blødningskomplikasjoner (f.eks. inflammatorisk tarm sykdom, øsofagitt, gastritt, gastroøsofageal reflukssykdom), vaskulær retinopati og bronkiektasi eller tidligere blødning i lungene. **Pasienter med kunstige klaffer:** Bruk anbefales ikke pga. manglende data. Rutinemessig overvåking kreves ikke, men rivaroksabannivå målt vha. kalibrerte kvantitative anti-faktor Xa-tester kan være nyttig ved kliniske avgjørelser, f.eks. ved overdosering og hasterkirurgi. **Spinal-/epiduralanestesi eller -punksjon:** Risiko for utvikling av epiduralt eller spinalt hematoma, som kan gi langvarig eller permanent lammelse, når neuroaksial anestesi (spinal-/epiduralanestesi) eller spinal-/epiduralpunksjon brukes. Risikoen kan øke ved postoperativ bruk av inneliggende epiduralkatetre, samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen eller ved traumatisk eller ved gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasienten må overvåkes hyppig mht. symptomer på nedsatt neurologisk funksjon (f.eks. nummenhet eller svakhet i ben, tarm- eller blærefunksjon). Rask diagnostisering og behandling er nødvendig ved neurologisk utfall. Før neuroaksial intervensjon må lege vurdere nytte/risiko hos antikoagulerende pasienter og hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse. Se spesifikke indikasjoner for anbefalt tid for fjerning av kateter. **Invasiv prosedyre/kirurgisk inngrep:** Ved behov for invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep som ikke er elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi bør behandling avbrytes minst 24 timer (12 timer ved forebygging av ateroskrotiske hendelser etter akutt koronarsyndrom) før inngrepet, dersom dette er mulig, basert på en klinisk vurdering. Dersom inngrepet ikke kan utsettes, skal økt blødningsrisiko vurderes mot behovet for rask utførelse av inngrepet. Behandling bør gjenopptas så snart som mulig etter invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep, dersom klinisk situasjon tillater dette, og tilstrekkelig hemostase er etablert, noe som bestemmes av behandelende lege. **Hudreaksjoner:** Alvorlige hudreaksjoner, inkl. Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse og leggemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS-syndrom) er sett. De fleste tilfellene oppstår i de første behandlingsukene. Rivaroksaban bør seponeres umiddelbart ved tegn på alvorlig hudutslett (f.eks. utslett som sprer seg, hissig utslett og/eller blemmer), eller andre tegn på overfølsomhet som oppstår sammen med lesjoner på slimhinne. **Pasienter med ikke-valvulær atrieflimmer som gjennomgår PCI med innsetting**

av stent: Data vedrørende sikkerhet er tilgjengelig. Data vedrørende effekt er begrenset. Data er ikke tilgjengelig ved slag/TIA i anamnesen. **Spesielt for forebygging av VTE etter elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi:** Effekt og sikkerhet ved bruk til pasienter som gjennomgår hoftefrakturkirurgi er ikke undersøkt. For å redusere mulig blødningsrisiko ved neuroaksial anestesi (epidural/spinal) eller spinalpunksjon, bør innsetting/uttak av epiduralkateter eller lumbalpunksjon helst utføres når antikoagulanteffekten for rivaroksaban er beregnet å være lav. Det bør gå > 18 timer etter siste dose før epiduralkateter fjernes. Deretter bør det gå > 6 timer før neste dose. Ved traumatisk punksjon må administrering utsettes i 24 timer. **Spesielt for forebygging av ateroskrotiske hendelser:** Effekt og sikkerhet er undersøkt i kombinasjon med ASA og klopidoget/tiklopidin ved akutt koronarsyndrom. Kombinasjon med andre platehemmende midler, f.eks. prasugrel eller tikagrelor, er ikke undersøkt og anbefales ikke. Dobbel platehemmende behandling er ikke undersøkt i kombinasjon med rivaroksaban 2,5 mg 2 ganger daglig ved koronarsykdom/perifer karsykdom. Blødninger i slimhinner (dvs. epistaksis, gingival-, gastrointestinal- og urogenitalblødninger, inkl. unormale vaginalblødninger eller økt menstruasjonsblødning) og anemi er sett hyppigere under langtidsbehandling med rivaroksaban sammen med 1 eller 2 platehemmende midler. Bruk sammen med dobbel platehemmende behandling ved kjent økt risiko for blødning, bør vurderes mot nytte av forebygging av ateroskrotiske hendelser. Ved samtidig behandling med ASA, eller ASA samt klopidoget/tiklopidin bør NSAID kun gis dersom nytte er større enn blødningsrisiko. Blødningsrisiko øker med alderen. Brukes med forsiktighet til eldre ≥ 75 år eller med lav kroppsvækt (< 60 kg), ved samtidig bruk med ASA alene eller sammen med ASA samt klopidoget/tiklopidin. Ved elektiv kirurgi, der platehemmende effekt ikke er ønsket, skal platehemmere seponeres som anvis i SPC. Ingen klinisk erfaring med 2,5 mg sammen med ASA alene eller sammen med ASA samt klopidoget eller tiklopidin ved neuroaksial intervensjon. For å redusere mulig blødningsrisiko ved neuroaksial anestesi (epidural/spinal) eller spinalpunksjon, bør innsetting/uttak av epiduralkateter eller lumbalpunksjon helst utføres når antikoagulanteffekten for rivaroksaban er beregnet å være lav. Eksakt tidspunkt for tilstrekkelig lav antikoagulanteffekt hos den enkelte pasient er ukjent. Platehemmere seponeres iht. SPC. **Spesielt for forebygging av slag og systemisk emboli, behandling av DVT og LE, og forebygging av tilbakevendende DVT og LE:** Anbefales ikke som alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile, eller som kan få trombose eller lungeembolietomi, da sikkerhet og effekt ikke er fastslått. Ingen klinisk erfaring med 15 mg/20 mg rivaroksaban ved neuroaksial intervensjon. Eksakt tidspunkt for å oppnå tilstrekkelig lav antikoagulanteffekt hos den enkelte pasient er ukjent. For å redusere mulig blødningsrisiko ved neuroaksial anestesi (epidural/spinal) eller spinalpunksjon, bør innsetting/uttak av epiduralkateter eller lumbalpunksjon helst utføres når antikoagulanteffekten for rivaroksaban er beregnet å være lav. For 10 mg bør det gå > 18 timer etter siste dose før epiduralkateter fjernes. For 15 mg og 20 mg bør det gå > 18 timer og > 26 timer etter siste dose, hos hhv. unge og eldre pasienter, før epiduralkateteret fjernes. Deretter bør det gå > 6 timer før neste dose. Ved traumatisk punksjon må administrering utsettes i 24 timer. **Hjelpstoffer:** Inneholder laktose. Bør ikke brukes ved galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktosemalabsorpsjon. **Bilkjøring og bruk av maskiner:** Ved bivirkninger som synkope og svimmelhet bør pasienten ikke kjøre bil eller bruke maskiner. **Interaksjoner:** For utfyllende informasjon om relevante interaksjoner, bør interaksjonsanalyse. Rivaroksaban hverken hemmer eller inducerer viktige CYP-isoforimer, som CYP3A4. Sterke CYP3A4- og P-gp-hemmere som azolantimykotika eller hiv-proteasehemmere kan øke AUC, C_{max} og farmakodynamiske effekter av rivaroksaban, noe som kan gi økt blødningsrisiko. Samtidig behandling anbefales ikke. Sterke hemmere av bare én av eliminasjonsveiene, enten CYP3A4 eller P-gp, forventes å øke plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban i mindre grad. Interaksjoner med klaritromycin, erytromycin eller fluokanazol er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasienter, men kan potensielt være betydelig hos høyrisikopasienter. Legemidler som øker rivaroksabanplasmakonsentrasjon skal brukes med forsiktighet ved nedsatt nyrefunksjon. Samtidig administrering med dronedaron bør unngås pga. begrensede data. Etter samtidig administrering av enoksaparin (40 mg enkeltdose), er det observert additiv effekt på anti-faktor Xa-aktiviteten, uten tilleggs-

effekter på koagulasjonssprøver (PT, aPTT). Forsiktighet skal utvises ved samtidig behandling med andre antikoagulanter, pga. økt blødningsrisiko (se også Kontraindikasjoner). Forsiktighet skal utvises ved samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen; NSAID, ASA, platehemmere eller SSRI og SNRI. Ved risiko for ulcerøs gastrointestinal sykdom kan profylaktisk behandling vurderes. Ved overgang fra warfarin (INR 2–3) til rivaroksaban (20 mg) eller fra rivaroksaban (20 mg) til warfarin (INR 2–3) øker protrombintid/INR (neoplastin) mer enn additivt, mens effekter på aPTT, hemming av faktor Xa-aktivitet og endogent trombinpotensial (ETP) er additive. Ved behov for å teste farmakodynamiske effekter av rivaroksaban i overgangsperioden kan anti-faktor Xa-aktivitet, PICT og HepTest brukes, da disse ikke påvirkes av warfarin. På 4. dag etter siste warfarindose, viser alle tester (inkl. PT, aPTT, hemming av faktor Xa-aktivitet og ETP) kun effekten av rivaroksaban. Ved behov for å teste de farmakodynamiske effektene av warfarin i overgangsperioden, kan INR-målinger benyttes ved C_{through} for rivaroksaban (24 timer etter forrige inntak av rivaroksaban), da denne testen påvirkes minimalt av rivaroksaban ved dette tidspunktet. Ingen farmakokinetisk interaksjon er sett mellom warfarin og rivaroksaban. Samtidig bruk av sterke CYP3A4-induktorer kan gi redusert plasma-konsentrasjon av rivaroksaban, og samtidig bruk bør derfor unngås med mindre pasienten overvåkes nøye for symptomer på trombose. Koagulasjonsparametre (f.eks. PT, aPTT, HepTest) påvirkes som forventet iht. rivaroksabans virkningsmekanisme. **Graviditet, amming og fertilitet:** *Graviditet:* Kontraindisert. Sikkerhet og effekt ikke fastslått. Reproduksjonstoksiske effekter vist hos dyr. Kvinner i fertil alder bør unngå å bli gravide under behandling. *Amming:* Kontraindisert. Sikkerhet og effekt ikke fastslått. Data fra dyr indikerer at rivaroksaban utskilles i morsmelk. Det må vurderes hvorvidt amming skal avbrytes eller om pasienten skal avstå fra behandling. **Bivirkninger:** Kan forbindes med økt risiko for skjult eller synlig blødning fra vev/organer, noe som kan føre til posthemoragisk anemi. Symptomer og alvorlighetsgrad (inkl. dødelig utgang) varierer ut fra lokalisering, grad eller omfang av blødningen og/eller anemien. Blødningsrisiko kan være økt hos visse pasientgrupper, f.eks. ved ukontrollert alvorlig arteriell hypertensjon og/eller ved samtidig behandling med andre legemidler som påvirker hemostasen. Menstruasjonsblødninger kan øke og/eller bli forlenget. Blødningskomplikasjoner kan manifesteres som svakhet, blekhet, svimmelhet, hodepine eller uforklarlig hevelse, dyspné og uforklarlig sjokk. Symptomer på hjerteiskemi som brystmerter eller angina pectoris kan oppstå som en konsekvens av anemi. Komplikasjoner sekundært til alvorlig blødning, som kompartmentsyndrom og nyresvikt pga. hypoperfusjon, kan oppstå. Det må derfor tas hensyn til muligheten for blødning ved evaluering av tilstanden til enhver antikoagulerende pasient. *Vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$):* Blod/lymfe: Anemi (inkl. respektive laboratoriparametre). Gastrointestinale: Gingivalblødning, blødning i gastrointestinaltractus (inkl. rektal blødning), gastrointestinal/abdominale smerter, dyspepsi, kvalme, obstipasjon¹, diaré, oppkast¹. Hjerte/kar: Hypotensjon, hematom. Hud: Pruritus (inkl. mindre vanlige tilfeller av generalisert pruritus), utslett, ekkylose, kutan/subkutan blødning. Lever/galle: Forhøyede transaminaser. Lufteveier: Epistaksis, hemoptyse. Muskel-skjelettsystemet: Smerter i ekstremiteter¹. Nevrologiske: Svimmelhet, hodepine. Nyre/urineveier: Blødninger i urogenitaltractus (inkl. hematuri og menoragi²), nedsatt nyrefunksjon (inkl. forhøyet s-kreatinin, forhøyet s-urea)³. Øye: Øyeblikninger (inkl. konjunktivalblødning). Øvrige: Feber¹, perifer ødem, nedsatt generell styrke og energi (inkl. fatigue, asteni), blødning etter innlegg (inkl. postoperativ anemi og blødning fra sår), kontusjon, sårsekresjon⁴. *Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$):* Blod/lymfe: Trombocytose (inkl. økt blodplattetal¹), trombocytopeni. Gastrointestinale: Munn tørrhet. Hjerte/kar: Takykardi, Hud: Urticaria. Immunsystemet: Allergisk reaksjon, allergisk dermatitt, angioødem og allergisk ødem. Lever/galle: Nedsatt leverfunksjon, forhøyet bilirubin, forhøyet ALP i blodet¹, forhøyet γ -GT1. Muskel-skjelettsystemet: Hemartrose. Nevrologiske: Cerebral og intrakraniell blødning, synkope. Undersøkelser: Forhøyet LDH¹, forhøyet lipase¹, forhøyet amylase¹. Øvrige: Uvelhet (inkl. sykdomsfølelse). *Sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$):* Lever/galle: Gulsott, forhøyet konjugert bilirubin (med eller uten samtidig forhøyet ALAT), kolestase, hepatitt (inkl. hepatocellulær skade). Muskel-skjelettsystemet: Muskelblødning. Øvrige: Lokalt ødem¹, vaskulær pseudoaneurisme (mindre vanlig ved forebygging av aterosklerotiske hendelser etter perkutan koronarintervensjon).

Svært sjeldne ($< 1/10000$): Hud: Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse, DRESS-syndrom. *Ukjent frekvens:* Muskel-skjelettsystemet: Kompartmentsyndrom sekundært til blødning. Nyre/urineveier: Nyresvikt/akutt nyresvikt sekundært til blødning som er tilstrekkelig til å forårsake hypoperfusjon. 1. *Observert ved forebygging av VTE hos voksne som gjennomgår elektiv hofte- eller kne-protesekirurgi.* 2. *Svært vanlig ved behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakefall hos kvinner < 55 år.* **Overdosering/Giftigting:** Symptomer: Sjeldne tilfeller av overdoser > 600 mg uten blødningskomplikasjoner eller andre bivirkninger er rapportert. Pga. begrenset absorpsjon forventes maksimal effekt og ingen ytterligere økning i gjennomsnittlig plasmaeksposering ved supratherapeutiske doser på ≥ 50 mg. *Behandling:* Medisinsk kull kan vurderes. Ved blødning kan doseutsettelse eller seponering vurderes. Behandling tilpasses individuelt ut fra alvorlighetsgrad og lokalisering av blødning. Egnert symptomatisk behandling kan brukes ved behov, f.eks. mekanisk kompresjon (f.eks. ved alvorlig epistaksis), kirurgiske prosedyrer for blødningskontroll, væskebehandling og hemodynamisk støtte, blodprodukter (pakke røde blodceller eller ferskfrosset plasma, avhengig av anemi eller koagulopati) eller blodplater. Dersom blødningen ikke kan kontrolleres med nevnte tiltak bør administrering av en spesifikk reverserende prokoagulant vurderes, f.eks. protrombinkompleksskonsentrat (PCC), aktivert protrombinkompleksskonsentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa). Anbefalingen baseres på begrensede prekliniske data. Gjentatt dosering av rekombinant faktor VIIa skal vurderes og titreres, avhengig av forbedringer i blødningsstatus. Avhengig av tilgjengelighet bør konsultasjon med koaguleringsekspert vurderes ved større blødninger. Rivaroksaban er antagelig ikke dialyserbart pga. høy grad av plasmaproteinbinding. Se Giftinformasjonens anbefaling B01AF01 på www.felleskatalogen.no. **Pakninger og priser:** Startpakn.: 42 stk. 15 mg + 7 stk. 20 mg (bliester) kr 1 451,90. **2,5 mg:** 56 stk. (kalenderpakn.) kr 759,90. 168 stk. (kalenderpakn.) kr 2 207,20. 100 $\times$ 1 stk. (endose) kr 1 328,50. **10 mg:** 10 stk. (bliester) kr 291,10. 30 stk. (bliester) kr 800,70. 98 stk. (bliester) kr 2 523,10. 100 stk. (endose) kr 2 573,90. **15 mg:** 28 stk. (bliester) kr 749,70. 42 stk. (bliester) kr 1 102,10. 98 stk. (bliester) kr 2 523,10. 100 $\times$ 1 stk. (endose) kr 2 573,90. **20 mg:** 28 stk. (bliester) kr 749,70. 98 stk. (bliester) kr 2 523,20. 100 $\times$ 1 stk. (endose) kr 2 574,00. **Refusjonsbestemmelser:** **15 og 20 mg:** Refusjonsberettiget bruk: Forebygging av slag og systemisk emboli hos voksne pasienter med ikke-klaffeeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, slik som kongestiv hjertesvikt, hypertensjon, alder f.o.m. 75 år, diabetes mellitus, tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall. Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne. Refusjonskode: ICPC: K78, K93, K94; ICD: I26, I48, I80, I82. Vilkår: Ingen spesielle. **10 mg:** Refusjonsberettiget bruk: Forebyggelse av venøs tromboembolisme hos voksne pasienter som får innsett hofteledds- eller kneleddsprotese. Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne. Refusjonskode: ICPC: –20 (vilkår 136), K93, K94; ICD: –20 (vilkår 136), I26, I80, I82. Vilkår 136: Refusjon ytes selv om legemiddel skal brukes i mindre enn tre måneder. **2,5 mg:** Refusjonsberettiget bruk: Xarelto administrert sammen med acetylsalisylsyre (ASA) alene, eller sammen med ASA og klopidoogrel eller tiklopidin, er indisert til forebygging av aterosklerotiske hendelser hos voksne pasienter etter hendelser med akutt koronarsyndrom med forhøyede verdier av biomarkører for hjertet. Refusjonskode: ICPC: K75, A89; ICD: I21, I22, Z95.5, Z95.8. Vilkår: Ingen spesielle. **Sist endret:** 14.09.2018 (priser og ev. refusjon oppdateres hver 14. dag). Basert på SPC godkjent av SLV 08/2018.

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking.

 **Xarelto®**
rivaroksaban