

Xarelto (rivaroxaban) Vejledning til den ordinerende læge

Indholdsfortegnelse

Ordinationsvejledning	4
Patientkort	4
Doseringsanbefalinger	4
Forebyggelse af apopleksi hos voksne patienter med ikke-valvulær atrieflimren	4
Patienter med nedsat nyrefunktion	4
Behandlingsvarighed	5
Glemt dosis	5
Patienter med ikke-valvulær atrieflimren, som gennemgår PCI (perkutan koronar intervention) med indsat stent	5
Patienter, der skal kardioverteres	5
Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt forebyggelse af reciderende DVT og LE hos voksne patienter og hos børn	5
Patienter med nedsat nyrefunktion	8
Behandlingsvarighed	8
Glemt dosis	9
Forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos voksne patienter med koronararteriesygdom (CAD) eller symptomatisk Perifer arteriesygdom (PAD) med høj risiko for iskæmiske hændelser	10
Patienter med nedsat nyrefunktion	10
Behandlingsvarighed	10
Andre advarsler og forsigtighedsregler hos CAD/PAD-patienter	10
Glemt dosis	11
Forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos voksne patienter efter akut koronarsyndrom (AKS) med forhøjede hjertemarkører	11
Patienter med nedsat nyrefunktion	11
Behandlingsvarighed	12
Andre advarsler og forsigtighedsregler hos AKS-patienter	12
Glemt dosis	12

Forebyggelse af VTE hos voksne patienter, der gennemgår planlagt hoftedeleds- eller knæledsalloplastik	12
Behandlingsvarighed	12
Glemt dosis	12
Oral indtagelse	13
Perioperativ håndtering	13
Spinal/epiduralanæstesi eller -punktur	14
Skift fra VKA til Xarelto	16
Skift fra Xarelto til VKA	16
Skift fra parenterale antikoagulantia til Xarelto	17
Skift fra Xarelto til parenterale antikoagulantia	17
Populationer med potentielt højere blødningsrisiko	18
Patienter med nedsat nyrefunktion	18
Patienter, der får andre lægemidler samtidigt	19
Patienter med andre risikofaktorer for blødning	19
Andre kontraindikationer	20
Overdosering	20
Koagulationstest	21
Doseringsoversigt for voksne	22

Orinationsvejledning

Orinationsvejledningen indeholder anbefalinger om brugen af Xarelto for at minimere risikoen for blødning under behandlingen. Orinationsvejledningen erstatter ikke produktresuméet for Xarelto.*

Patientkort

Et patientkort skal udleveres til alle patienter, der får ordineret Xarelto 2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg filmovertrukne tabletter eller Xarelto 1 mg/ml granulat til oral suspension. Kortet er også inkluderet i pakningen. Konsekvenserne af den antikoagulerende behandling skal forklares for patienten eller omsorgspersonen; især bør vigtigheden af patientcompliance, tegn eller symptomer på blødning og hvornår patienten bør søge læge, forklares for patienten eller omsorgspersonen.

Patientkortet vil informere læger og tandlæger om patientens antikoagulationsbehandling og indeholde kontaktoplysninger i tilfælde af nødsituationer. Patienten eller omsorgspersonen bør instrueres i altid at have patientkortet på sig og vise det til enhver sundhedsperson.

For Xarelto 1 mg/ml granulat til oral suspension til brug hos børn skal du være opmærksom på QR-koden, som er påtrykt på patientkortet. QR-koden linker til en træningsvideo, der viser hvordan den orale suspension forberedes og administreres.

Doseringsanbefalinger

Forebyggelse af apopleksi hos voksne patienter med ikke-valvulær atrieflimren

Til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren (SPAF) er den anbefalede dosis 20 mg én gang dagligt.

DOSERINGSSKEMA

Fortsat behandling



Xarelto 20 mg én gang dagligt*

TAGES MED MAD

* Se nedenfor for det anbefalede doseringsskema for patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) er den anbefalede dosis 15 mg én gang dagligt. Xarelto skal bruges med forsigtighed til patienter

* <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/xarelto>

med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) og bør ikke anvendes til patienter med en kreatininclearance på < 15 ml/min.

Xarelto bør anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion, når de samtidig får andre lægemidler, som øger plasmakoncentrationen af rivaroxaban.

Behandlingsvarighed

Behandling med Xarelto bør fortsættes langsigtet, forudsat at fordelen ved forebyggelse af apopleksi overstiger risikoen ved blødning.

Glemte dosis

Såfremt en dosis glemmes, skal patienten straks tage Xarelto og fortsætte den følgende dag med én tablet én gang dagligt som anbefalet. Patienten må ikke tage dobbelt dosis for at indhente en glemt dosis.

Patienter med ikke-valvulær atrieflimren, som gennemgår PCI (perkutan koronar intervention) med indsat stent

Der er begrænset erfaring med en reduceret dosis på 15 mg Xarelto én gang dagligt (eller 10 mg Xarelto én gang dagligt hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion [kreatininclearance 30-49 ml/min]) i tillæg til en P2Y₁₂-hæmmer i maksimalt 12 måneder hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren, som kræver oral antikoagulation og som gennemgår PCI med indsat stent.

Patienter, der skal kardioverteres

Behandling med Xarelto kan initieres eller fortsættes hos patienter, der får behov for kardiovertering.

For så vidt angår transøsofageal ekkokardiografi (TEE)-guidet kardiovertering hos patienter, der ikke tidligere er behandlet med antikoagulantia, skal Xarelto-behandlingen startes mindst 4 timer før kardioverteringen for at sikre tilstrækkelig antikoagulation. For alle patienters vedkommende skal det bekræftes inden kardioverteringen, at patienten har taget Xarelto som foreskrevet. Beslutning om iværksættelse af behandling og behandlingsvarighed skal træffes under hensyntagen til de fastlagte anbefalinger vedrørende antikoagulerende behandling hos patienter, der skal kardioverteres.

Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne patienter og hos børn

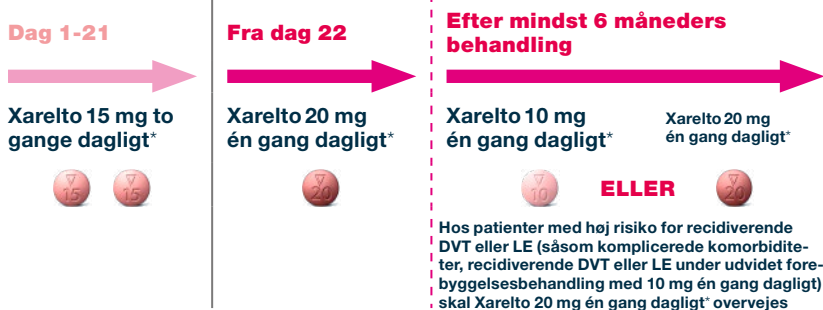
Voksne

Til voksne patienter gives Xarelto 15 mg filmovertrukne tabletter **to gange dagligt** til indledende behandling af akut DVT og LE (dag 1-21). For behandling efter dag 21 gives Xarelto 20 mg filmovertrukne tabletter **én gang dagligt** i den fortsatte behandlingsperiode. Når forlænget forebyggelse af recidiverende DVT og LE er indiceret (efter mindst 6 måneders behandling af DVT eller LE), er den anbefalede dosis 10 mg filmovertrukne tabletter **én gang dagligt**. Hos de patienter, hvor

risikoen for recidiverende DVT eller LE anses for at være høj, f.eks. patienter med komplicerede komorbiditeter, eller patienter med recidiverende DVT eller LE under udvidet forebyggelsesbehandling med Xarelto 10 mg filmovertrukne tabletter **én gang dagligt**, bør en dosis med Xarelto 20 mg filmovertrukne tabletter **én gang dagligt** overvejes.

Xarelto 10 mg filmovertrukne tabletter anbefales **ikke** til de første 6 måneders behandling af DVT og LE.

DOSERINGSSKEMA



 **Xarelto 10 mg KAN TAGES SAMMEN MED ELLER UDEN MAD**
- Xarelto 15/20 mg **SKAL TAGES SAMMEN MED MAD**

* Se nedenfor for det anbefalede doseringsskema for patienter med DVT/LE og moderat eller svært nedsat nyrefunktion.

Børn

Hos pædiatriske patienter fra 6 måneder til <18 år skal behandling med Xarelto, initieres efter mindst 5 dages indledende antikoagulerende behandling med parenterale hepariner. Den mest hensigtsmæssige lægemiddelformulering anvendes og dosis findes ud fra legemsvægten.

Hos pædiatriske patienter, fra nyfødte født til terminen til <6 måneder gamle, som blev født efter mindst 37 gestationsuger, vejer mindst 2,6 kg og har fået mindst 10 dages oral ernæring, bør Xarelto-behandling med den orale suspension påbegyndes efter mindst 5 dages indledende antikoagulationsbehandling med parenterale hepariner. Dosis findes ud fra legemsvægten.

For børn og unge som vejer ≥ 30 kg kan der administreres Xarelto filmovertrukne tabletter (15 mg til børn 30-<50 kg, 20 mg til børn ≥ 50 kg) eller oral suspension én gang dagligt. Dosis findes ud fra legemsvægten.

For børn og unge med en legemsvægt på 2,6 kg til <30 kg må der kun anvendes den orale suspension. Dosis og hyppighed af administrationen bestemmes på basis af legemsvægt.

Hvis den orale suspension er ordineret, skal patienten eller omsorgspersonen rådes til at læse og følge brugsanvisningen nøje, som leveres i pakken med Xarelto granulat til oral suspension. Brugsanvisningen beskriver hvordan Xarelto oral suspension forberedes og tages eller gives.

Det anbefales at rådgive patienten eller omsorgspersonen om hvilken blå sprøjte, der skal bruges (Liquid Dosing Device) for at sikre at den korrekte volumen administreres.

Hvis den orale suspension er ordineret, bør den ordinerende læge påminde patienten eller omsorgspersonen om den individuelle dosis og hyppighed af administrationen, som er baseret på legemsvægt. Ved udlevering af lægemidlet til patienten eller omsorgspersonen skal sundhedspersoner (eller apotekspersonalet) skrive den ordinerede dosis på æsken.

Doseringskema baseret på legemsvægt for Xarelto for børn fra fødsel til under 18 år, angivet i ml for suspension og mg for filmovertrukne tabletter

LÆGEMIDDELFORM	LEGEMSVÆGT (KG)		DOSERINGSREGIME (MG) (1 MG = 1 ML SUSPENSION)			TOTAL DAGLIG DOSIS (MG) (1 MG = 1 ML)
	MIN.	MAKS.	ÉN GANG DAGLIGT	2 GANGE DAGLIGT	3 GANGE DAGLIGT	
ORAL SUSPENSION	2,6	<3			0,8 mg	2,4 mg
	3	<4			0,9 mg	2,7 mg
	4	<5			1,4 mg	4,2 mg
	5	<7			1,6 mg	4,8 mg
	7	<8			1,8 mg	5,4 mg
	8	<9			2,4 mg	7,2 mg
	9	<10			2,8 mg	8,4 mg
	10	<12			3,0 mg	9,0 mg
	12	<30		5,0 mg		10,0 mg
TABLETTER ELLER ORAL SUSPENSION	30	<50	15,0 mg			15,0 mg
	≥ 50		20,0 mg			20,0 mg

Barnets vægt skal overvåges og dosis revideres regelmæssigt, især for børn <12 kg. Dette skal gøres for at sikre at der opretholdes en terapeutisk dosis.

Der frarådes anvendelse til børn <6 måneder, som:

- blev født efter mindre end 37 gestationsuger, eller
- har en legemsvægt på under 2,6 kg, eller
- er blevet madet oralt i mindre end 10 dage.

Det skyldes at en pålidelig dosering af Xarelto ikke kan bestemmes hos disse patientpopulationer og ikke er undersøgt.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Voksne

Patienter med moderat (kreatininclearance 30-49 ml/min) eller svært (kreatininclearance 15-29 ml/min) nedsat nyrefunktion, som behandles for akut DVT, akut LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE, bør behandles med Xarelto 15 mg to gange dagligt i de første 3 uger.

Derefter er den anbefalede dosis Xarelto 20 mg én gang dagligt. Dosisreduktion fra 20 mg én gang dagligt til 15 mg én gang dagligt bør overvejes, hvis patientens vurderede risiko for blødning opvejer risikoen for recidiverende DVT og LE. Den anbefalede brug af 15 mg er baseret på farmakokinetisk modellering, og er ikke undersøgt klinisk. Xarelto skal anvendes med forsigtighed til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) og bør ikke anvendes til patienter med en kreatininclearance på < 15 ml/min. Når den anbefalede dosis er 10 mg én gang dagligt (efter ≥ 6 måneders behandling), kræves der ingen dosisjustering af den anbefalede dosis.

Xarelto skal anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion*, når de samtidig får andre lægemidler, som øger plasmakoncentrationen af rivaroxaban.

Børn

Det er ikke nødvendigt med en dosisjustering for børn ≥ 1 år med let nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate 50 ml-80 ml/min/1,73 m²), baseret på data hos voksne og begrænset data hos pædiatriske patienter.

Det frarådes at anvende Xarelto til børn ≥ 1 år med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 50 ml/min/1,73 m²), da der ikke foreligger kliniske data.

For børn < 1 år er serum-kreatinin anvendt i stedet for glomerulær filtrationsrate. Det frarådes at anvende Xarelto hos børn < 1 år med serum-kreatininresultater over den 97,5. percentil, da der ikke foreligger kliniske data (se produktresumé; granulat til oral suspension for referenceværdier).

Behandlingsvarighed

Voksne

En kort behandlingsvarighed (≥ 3 måneder) bør overvejes hos patienter med DVT/LE fremkaldt af større midlertidige risikofaktorer (f.eks. nyligt større kirurgisk indgreb eller traume). Længere behandlingsvarighed bør overvejes hos patienter med provokeret DVT/LE, som ikke er forbundet med større midlertidige risikofaktorer, idiopatisk DVT/LE, eller en anamnese med recidiverende DVT/LE.

* Med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min) gældende for Xarelto 10 mg

Børn

Alle børn, undtagen børn <2 år med kateterrelateret trombose

Behandlingen med Xarelto skal fortsættes i mindst 3 måneder. Behandlingen kan forlænges op til 12 måneder, når det er klinisk indiceret. Benefit/risk-forholdet ved fortsat behandling efter 3 måneder skal vurderes individuelt, under hensyntagen til risikoen for recidiverende trombose vs. den mulige blødningsrisiko.

Børn <2 år med kateterrelateret trombose

Behandlingen skal fortsættes i mindst 1 måned. Behandlingen kan forlænges op til 3 måneder, når det er klinisk indiceret. Benefit/risk-forholdet ved fortsat behandling efter 1 måned skal vurderes individuelt, under hensyntagen til risikoen for recidiverende trombose vs. den mulige blødningsrisiko.

Glemte dosis

Voksne

- **Behandlingsperiode med én tablet to gange dagligt** (15 mg to gange dagligt i de første tre uger): Såfremt en dosis glemmes, skal patienten straks tage Xarelto for at sikre indtagelse af 30 mg Xarelto pr. dag. I dette tilfælde er det i orden at tage to 15 mg filmovertrukne tabletter på én gang. Fortsæt med den sædvanlige daglige dosis på 15 mg to gange dagligt den følgende dag.
- **Behandlingsperiode med én tablet én gang dagligt** (efter de første tre uger): Såfremt en dosis glemmes, skal patienten straks tage Xarelto og fortsætte den følgende dag med én tablet én gang dagligt som anbefalet. Patienten må ikke tage dobbelt dosis for at indhente en glemt dosis.

Børn

- **Behandlingsregime én gang dagligt:** En glemt dosis skal tages snarest muligt efter det bemærkes, men kun indenfor den samme dag. Hvis det ikke er muligt, skal patienten springe den glemte dosis over, og fortsætte med den næste dosis som ordineret. Patienten må ikke tage to doser som erstatning for den glemte dosis.
- **Behandlingsregime to gange dagligt:** En glemt morgendosis skal tages snarest muligt efter det bemærkes, og den kan tages sammen med aften-dosen. En glemt aftendosis kan kun tages i løbet af den samme aften.
- **Behandlingsregime tre gange dagligt:** Hvis der tages en dosis tre gange dagligt, skal administrationsplanen med ca. 8 timers intervaller blot genoptages ved den næste planlagte dosis, uden at kompensere for den glemte dosis.

Den følgende dag skal barnet fortsætte med det planlagte behandlingsregime doseret én, to eller tre gange dagligt.

Forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos voksne patienter med koronararteriesygdom (CAD) eller symptomatisk Perifer arteriesygdom (PAD) med høj risiko for iskæmiske hændelser

DOSERINGSSKEMA

Individuel behandlingstid



Xarelto 2,5 mg to gange dagligt

 Xarelto 2,5 mg TAGES MED ELLER UDEN MAD

Patienter, der tager Xarelto 2,5 mg to gange dagligt, bør også tage en daglig dosis af 75-100 mg acetylsalicylsyre (ASA).

Xareltos sikkerhed og virkning ved 2,5 mg to gange dagligt i kombination med ASA plus clopidogrel/ticlopidin (dobbel antitrombotisk behandling) er kun blevet undersøgt hos patienter med nyligt AKS (se nedenfor).

Dobbel antitrombotisk behandling er ikke blevet undersøgt i kombination med Xarelto 2,5 mg to gange dagligt hos patienter med CAD og/eller PAD.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Ingen dosisjustering er nødvendig for patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min). Xarelto skal anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) og anbefales ikke til patienter med kreatininclearance <15 ml/min.

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

Behandlingsvarighed

Behandlingsvarigheden skal bestemmes for hver enkelt patient baseret på regelmæssige evalueringer, og risikoen for trombotiske hændelser versus blødningsrisikoen skal overvejes.

Andre advarsler og forsigtighedsregler hos CAD/PAD-patienter

Hos patienter med en akut trombotisk hændelse eller et vaskulært indgreb og et behov for dobbelt antitrombotisk behandling, skal den fortsatte behandling med Xarelto 2,5 mg to gange dagligt evalueres, afhængigt af hændelsestypen eller indgrebet og det antitrombotiske program.

Behandling af koronararteriesygdom (CAD)/Perifer arteriesygdom (PAD) med Xarelto 2,5 mg to gange dagligt i kombination med ASA er kontraindiceret hos patienter med tidligere hæmorrhagisk eller lakunær apopleksi, eller enhver form for apopleksi inden for en måned.

Xarelto i kombination med ASA bør anvendes med forsigtighed hos CAD/PAD-patienter:

- ≥ 75 år. Benefit/risk-forholdet for behandlingen skal vurderes individuelt regelmæssigt.
- Som har en lavere kropsvægt < 60 kg).
- Hos CAD-patienter med svært symptomatisk hjertesvigt. Studiedata indikerer at disse patienter kan have mindre gavn af behandling med Xarelto. (se pkt. 5.1 i produktresuméet for yderligere information).

Glemte dosis

Hvis en dosis glemmes, skal patienten fortsætte med den anbefalede Xarelto-dosis på 2,5 mg på det næste planlagte tidspunkt. Der må ikke tages en dobbelt-dosis som erstatning for en manglende dosis.

Forebyggelse af atherotrombotiske hændelser hos voksne patienter efter akut koronarsyndrom (AKS) med forhøjede hjertemarkører

DOSERINGSSKEMA

Individuel behandlingstid



Xarelto 2,5 mg to gange dagligt

Xarelto 2,5 mg TAGES MED ELLER UDEN MAD

Den anbefalede dosis af Xarelto er 2,5 mg to gange dagligt, med start så hurtigt som muligt efter stabilisering af AKS hændelsen, men tidligst 24 timer efter indlæggelse på hospital, og på det tidspunkt, hvor parenteral antikoagulationsbehandling normalt ville blive afsluttet.

I tillæg til Xarelto 2,5 mg skal patienten også tage en daglig dosis på 75-100 mg acetylsalicylsyre eller en daglig dosis på 75-100 mg acetylsalicylsyre samtidigt med enten en daglig dosis på 75 mg clopidogrel eller en daglig standarddosis af ticlopidin.

Behandling i kombination med anden antitrombotisk medicin, f.eks. prasugrel eller ticagrelor, er ikke undersøgt og anbefales ikke.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Ingen dosisjustering er nødvendig for patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min). Xarelto skal anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) og anbefales ikke til patienter med kreatininclearance < 15 ml/min.

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

Behandlingsvarighed

Behandlingen af den enkelte patient bør evalueres regelmæssigt, idet risikoen for iskæmiske hændelser holdes op mod risikoen for blødninger. Ved forlængelse af behandlingen ud over 12 måneder skal der foretages en vurdering af den enkelte patient, da erfaring med behandling op til 24 måneder er begrænset.

Andre advarsler og forsigtighedsregler hos AKS-patienter

Xarelto i kombination med ASA eller med ASA plus clopidogrel eller ticlopidin bør anvendes med forsigtighed hos AKS-patienter:

- ≥ 75 år. Benefit/risk-forholdet for behandlingen skal vurderes individuelt regelmæssigt.
- Som har en lavere kropsvægt (< 60 kg).

Samtidig behandling af AKS med Xarelto og antitrombotisk behandling er kontraindiceret hos patienter med forudgående apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI).

Glemt dosis

Hvis en dosis glemmes, skal patienten fortsætte med den anbefalede Xarelto-dosis på 2,5 mg på det næste planlagte tidspunkt. Der må ikke tages en dobbelt-dosis som erstatning for en manglende dosis.

Forebyggelse af VTE hos voksne patienter, der gennemgår planlagt hofteleds- eller knæledsalloplastik

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

Behandlingsvarighed

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

Glemt dosis

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.

Oral indtagelse

Xarelto 2,5 mg og 10 mg filmovertrukne tabletter kan tages med eller uden mad. **Xarelto 1 mg/ml granulat til oral suspension og Xarelto 15 mg og 20 mg filmovertrukne tabletter skal tages sammen med mad.** Indtagelse af disse doser samtidig med mad understøtter den nødvendige absorption af lægemidlet, og sikrer derved en høj oral biotilgængelighed.

Voksne

Hos patienter, der ikke er i stand til at sluge hele tabletter, kan Xarelto administreres oralt ved at knuse tablettens og blande den med vand eller æblemos umiddelbart før indtagelse. Efter administration af knust Xarelto 15 mg eller 20 mg filmovertrukne tabletter, skal dosis straks efterfølges af mad.

Den knuste Xarelto-tablet kan også gives via en nasogastrisk sonde eller anden ernæringssonde. Korrekt placering af sonden skal bekræftes før administration af Xarelto. Den knuste tablet bør administreres i en smule vand via sonden, hvorefter sonden skylles med vand. Efter administration af knust Xarelto 15 mg eller 20 mg filmovertrukne tabletter, skal dosis straks efterfølges af enteral ernæring.

Børn

Til børn der vejer ≥ 30 kg, som ikke er i stand til at sluge tabletterne hele, bør der anvendes Xarelto granulat til oral suspension. Hvis den orale suspension ikke er umiddelbart tilgængelig, når Xarelto 15 mg eller 20 mg ordineres, kan disse indgives ved at knuse 15 mg eller 20 mg filmovertrukne tabletter og blande det med vand eller æblemos umiddelbart før indtagelse og administreres oralt.

Den orale suspension og den knuste tablet kan gives via nasogastrisk sonde eller anden ernæringssonde. Korrekt placering af sonden skal bekræftes før administration af Xarelto. Det skal undgås at administrere Xarelto distalt for mavesækken.

Perioperativ håndtering

Såfremt der er behov for et invasivt indgreb eller kirurgi, hvis muligt og baseret på den behandlende læges kliniske vurdering:

- Xarelto 10/15/20 mg filmovertrukne tabletter og Xarelto 1 mg/ml granulat til oral suspension skal så vidt muligt seponeres mindst 24 timer før indgrebet
- Xarelto 2,5 mg filmovertrukne tabletter skal så vidt muligt seponeres mindst 12 timer før indgrebet.

Såfremt indgrebet ikke kan udskydes, må den øgede blødningsrisiko afvejes mod behovet for hurtig indgriben.

Efter invasive indgreb eller kirurgi skal Xarelto startes op igen hurtigst muligt, forudsat at patientens kliniske tilstand tillader det, og der er sikret tilstrækkelig hæmostase.

Spinal/epiduralanæstesi eller -punktur

I forbindelse med neuraksial anæstesi (spinal/epiduralanæstesi) eller spinal/epiduralpunktur er der risiko for at patienter, som får antitrombotika til forebyggelse af tromboemboliske komplikationer, udvikler epiduralt eller spinalt hæmatom, hvilket kan føre til langvarig eller permanent paralyse. 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. følelsesløshed eller svaghed i benene og afførings- eller vandladningsforstyrrelser). Hvis der bemærkes neurologisk svækkelse, skal der øjeblikkeligt stilles en diagnose og iværksættes behandling. Før neuraksial intervention skal lægen afveje de mulige fordele med risikoen hos patienter, der får antikoagulantia, og hos patienter, der skal have antikoagulantia til tromboprofylakse.

Se venligst konkrete anbefalinger i henhold til indikationen nedenfor:

Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med ikke-valvulær atrieflimren

Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne patienter.

Behandling af venøs tromboemboli (VTE) og forebyggelse af recidiverende VTE hos børn

Der er ingen klinisk erfaring med anvendelsen af 15 mg og 20 mg Xarelto filmovertrukne tabletter hos voksne eller med anvendelsen af Xarelto hos børn i disse situationer. For at reducere den potentielle blødningsrisiko ved neuraksial (epidural/spinal) anæstesi eller spinalpunktur hos patienter i behandling med Xarelto bør rivaroxabans farmakokinetiske profil tages i betragtning. Det er bedst at indsætte eller fjerne et epiduralkateter eller udføre lumbalpunktur når den antikoagulerende virkning af Xarelto vurderes til at være lav. Det vides imidlertid ikke, præcist hvornår en tilstrækkelig lav antikoagulerende virkning nås hos den enkelte patient og tidspunktet skal opvejes mod hvor akut en diagnostisk procedure er.

Ved fjernelse af et epiduralkateter skal der, ud fra de generelle farmakokinetiske karakteristika, gå mindst to gange halveringstiden efter sidste administration af Xarelto, dvs. mindst 18 timer for unge voksne patienter og 26 timer for ældre patienter (se pkt. 5.2 i produktresuméet). Efter fjernelse af katetret skal der gå mindst 6 timer, før den næste Xarelto-dosis administreres. Hvis traumatisk punktur forekommer, skal administration af Xarelto udskydes i 24 timer.

Der foreligger ingen data vedrørende tidspunktet for indsættelsen eller fjernelsen af neuraksialt kateter hos børn, mens de får Xarelto. I sådanne tilfælde seponeres Xarelto, og en kortvarende parenteral antikoagulant overvejes.

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

For at reducere den potentielle blødningsrisiko ved neuraksial (epidural/spinal) anæstesi eller spinalpunktur hos patienter i behandling med Xarelto bør Xarelto farmakokinetiske profil tages i betragtning.

Det er bedst at indsætte eller fjerne et epiduralkateter eller udføre lumbalpunktur, når den antikoagulerende virkning af rivaroxaban vurderes at være lav (se pkt. 5.2 i produktresuméet).

Der skal gå mindst 18 timer efter sidste administration af Xarelto, før et epiduralkateter fjernes. Efter fjernelse af katetret skal der gå mindst 6 timer, før den næste Xarelto-dosis administreres.

Hvis traumatisk punktur forekommer, skal indtagelse af Xarelto udskydes i 24 timer.

Forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos voksne patienter med koronararteriesygdom (CAD) eller symptomatisk Perifer arteriesygdom (PAD) med høj risiko for iskæmiske hændelser

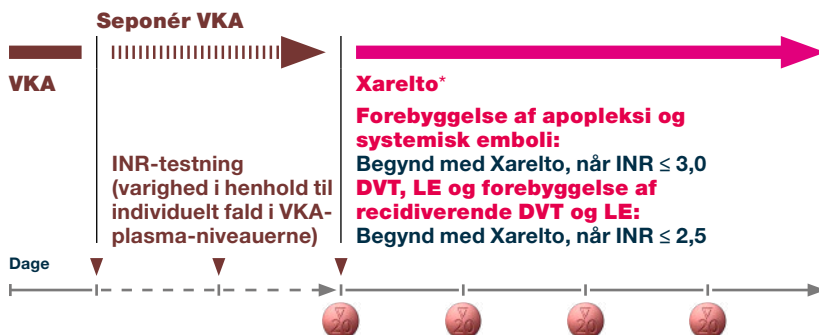
Forebyggelse af aterotromboemboliske hændelser hos voksne patienter efter akut koronarsyndrom (AKS) med forhøjede hjertemarkører.

Der er ingen klinisk erfaring med anvendelse af 2,5 mg Xarelto sammen med ASA alene eller med ASA og clopidogrel eller ticlopidin i disse tilfælde. For at reducere den potentielle blødningsrisiko ved neuraksial (epidural/spinal) anæstesi eller spinalpunktur hos patienter i behandling med Xarelto bør Xarelto farmakokinetiske profil tages i betragtning.

Det er bedst at indsætte eller fjerne et epiduralkateter eller udføre lumbalpunktur når den antikoagulerende virkning af Xarelto vurderes til at være lav (se pkt. 5.2 i produktresuméet). Det vides imidlertid ikke, præcist hvornår en tilstrækkelig lav antikoagulerende virkning nås hos den enkelte patient. Trombocytfunktionshæmmere bør seponeres i henholdt til producentens præparatbeskrivelse.

Skift fra VKA til Xarelto

SKIFT FRA VKA TIL XARELTO



* Se doseringsanbefalingerne for den nødvendige daglige dosis.

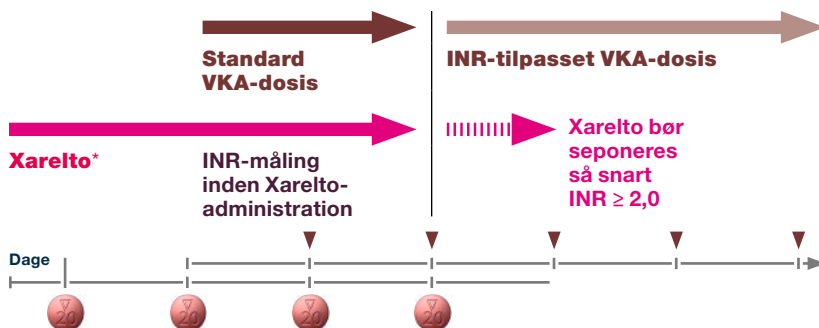
For patienter, der behandles for at **forebygge apopleksi og systemisk emboli**, skal VKA-behandlingen seponeres, og Xarelto-behandlingen indledes, så snart **INR er $\leq 3,0$** .

For patienter, der behandles for **DVT, LE og forebyggelse af recidiverende DVT og LE**, skal VKA-behandlingen seponeres, og Xarelto-behandlingen indledes, så snart **INR er $\leq 2,5$** .

INR-måling er ikke hensigtsmæssig til at vurdere Xareltos antikoagulerende aktivitet, og må derfor ikke benyttes til dette formål. Behandling med Xarelto alene kræver ikke rutinemæssig koagulationsovervågning.

Skift fra Xarelto til VKA

SKIFT FRA XARELTO TIL VKA



* Se doseringsanbefalingerne for den nødvendige daglige dosis.

Det er vigtigt at sikre tilstrækkelig antikoagulation samtidig med, at blødningsrisikoen mindskes under behandlingsskift.

Voksne og børn

Ved skift til VKA skal Xarelto og VKA gives samtidigt, indtil **INR er $\geq 2,0$** . I de første to dage af skifteperioden skal den sædvanlige indledende dosering af VKA bruges efterfulgt af VKA-dosering ud fra INR-målinger.

INR-måling er ikke hensigtsmæssig til at måle Xareltos antikoagulerende aktivitet. Mens patienten er på både Xarelto og VKA, **må INR ikke testes tidligere end 24 timer efter den foregående dosis af Xarelto, men inden næste dosis af Xarelto.** Så snart Xarelto er seponeret, giver INR-værdier, der er taget mindst 24 timer efter den sidste dosis af Xarelto, en pålidelig afspejling af VKA-doseringen.

Børn

Børn, som skifter fra Xarelto til VKA, skal fortsætte med Xarelto i 48 timer efter den første dosis af VKA. Efter 2 dages sideløbende administration, skal der måles INR før den næste planlagte dosis af Xarelto. Det anbefales at fortsætte sideløbende administration af Xarelto og VKA, indtil INR er $\geq 2,0$.

Skift fra parenterale antikoagulantia til Xarelto

- Patienter, der får et parenteralt lægemiddel på et fast doseringsskema, f.eks. lavmolekylært heparin (LMH): Det parenterale lægemiddel skal seponeres, og Xarelto skal startes op 0 til 2 timer før næste planlagte administration af det parenterale lægemiddel.
- Patienter, der får et kontinuerligt administreret lægemiddel, f.eks. intravenøs ufraktioneret heparin: Xarelto skal startes på seponeringstidspunktet.

Skift fra Xarelto til parenterale antikoagulantia

Den første dosis af det parenterale antikoagulantia gives i stedet for den næste Xarelto-dosis på det samme tidspunkt.

Populationer med potentielt højere blødningsrisiko

Som alle andre antikoagulantia kan Xarelto øge risikoen for blødning.

Derfor er Xarelto kontraindiceret hos patienter, som:

- Har aktiv, klinisk signifikant blødning.
- Har en læsion eller tilstand, der betragtes som havende betydelig risiko for svær blødning. Dette kan inkludere aktuel eller nylig gastrointestinal ulceration, maligne neoplasmer med høj risiko for blødning, nylig hjerne- eller rygmarvsskade, nylig hjerne-, rygmarvs- eller øjenoperation, nylig intrakraniell blødning, øsofagusvaricer eller mistanke herom, arteriovenøse malformationer, vaskulære aneurismer eller større intraspinal eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter
- Modtager samtidig behandling med andre antikoagulantia, e.g. ufraktioneret heparin (UFH), LMH (enoxaparin, dalteparin, etc.), heparinderivater (fondaparinux, etc.), orale antikoagulantia (warfarin, dabigatranetexilat, apixaban, etc.), bortset fra, når der skiftes antikoagulerende behandling, eller når UFH gives ved doser, der er nødvendige for at opretholde et åbent CVK eller et arteriekateter
- Har en leversygdom, som er forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, herunder Child-Pugh klasse B og C cirrosepatienter.

Risikoen for blødning øges med alderen.

Flere undergrupper af patienter har øget blødningsrisiko og bør overvåges nøje for tegn og symptomer på blødningskomplikationer. Ethvert uforklaret fald i hæmoglobin eller blodtryk bør medføre søgning efter blødningskilde.

Beslutning om behandling hos disse patienter skal træffes efter en afvejning af fordelene ved behandlingen og risikoen for blødning.

Patienter med nedsat nyrefunktion

For voksne se "doseringsanbefalinger" for patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min). Xarelto skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der har en kreatininclearance på 15-29 ml/min, og hos patienter med nedsat nyrefunktion*, der samtidig får andre lægemidler, som øger plasmakoncentrationen af rivaroxaban. Xarelto bør ikke anvendes til patienter med en kreatininclearance på < 15 ml/min.

Der er ikke nødvendigt med dosisjustering for børn ≥ 1 år med let nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate 50-80 ml/min/1,73 m²). Xarelto frarådes til børn ≥ 1 år med moderat til svært nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 50 ml/min/1,73 m²).

Xarelto frarådes til børn < 1 år med serum-kreatinin resultater over den 97,5. percentil, da der ikke foreligger nogen data (se produktresumé; granulat til oral suspension for referenceværdier).

* Med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min) gældende for Xarelto 2,5 mg og 10 mg.

Patienter, der får andre lægemidler samtidigt

- Systemiske azolantimykotika (f.eks. ketoconazol, itraconazol, voriconazol og posaconazol) eller HIV-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir): Xarelto bør ikke anvendes.
- Der skal udvises forsigtighed hos patienter, som samtidig får lægemidler, der påvirker hæmostasen, f.eks. ikke-steroid antiinflammatoriske lægemidler (NSAID), acetylsalicylsyre eller trombocyttaggregationshæmmere eller selektive serotonin reuptake-hæmmere (SSRI præparater) og serotonin /noradrenalin reuptake-hæmmere (SNRI-præparater).
- AKS-patienter og CAD/PAD-patienter: Patienter, der er i behandling med Xarelto og acetylsalicylsyre eller med Xarelto og acetylsalicylsyre plus clopidogrel/ticlopidin må alene få samtidig behandling med NSAID, hvis fordelene opvejer blødningsrisikoen.
- Interaktionen med erythromycin, clarithromycin eller fluconazol er sandsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste patienter, men kan potentielt være signifikant hos højriskopatienter (for patienter med nedsat nyrefunktion, se afsnittet ovenfor).

Der er kun udført interaktionsstudier hos voksne. Omfanget af interaktioner hos den pædiatriske population kendes ikke. Advarslerne beskrevet ovenfor bør også tages i betragtning for den pædiatriske population.

Patienter med andre risikofaktorer for blødning

Som ved andre antitrombotika anbefales Xarelto ikke til patienter med øget blødningsrisiko, f.eks. i tilfælde af:

- Medfødte eller erhvervede blødningsforstyrrelser.
- Ukontrolleret, svær arteriel hypertension.
- Anden gastrointestinal sygdom uden aktiv ulceration, der potentielt kan medføre blødningskomplikationer (f.eks. inflammatorisk tarmsygdom, øsofagitis, gastritis og gastroøsofageal reflux).
- Vaskulær retinopati.
- Bronkiektasi eller pulmonal blødning i anamnesen.

Andre kontraindikationer

Xarelto er kontraindiceret under graviditet og amning. Kvinder i den fødedygtige alder bør undgå at blive gravide under behandling med Xarelto. Xarelto er også kontraindiceret i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof eller over for nogen af hjælpestofferne.

Overdosering

Begrænset absorption forventes at medføre en *maximal effekt* uden yderligere stigning i den gennemsnitlige plasmakoncentration ved supratherapeutiske doser på 50 mg Xarelto eller højere hos voksne. Der foreligger imidlertid ingen tilgængelige data ved supratherapeutiske doser hos børn. Der blev fundet en reduktion i relativ biotilgængelig for stigende doser (i mg/kg legemsvægt) hos børn, hvilket tyder på absorptionsbegrænsninger for højere doser, selv når det tages sammen med mad. En specifik antidot (andexanet alfa), der antagoniserer rivaroxabans farmakodynamiske virkning, er tilgængelig (se produktresuméet for andexanet alfa), men det er dog ikke klarlagt for børn.

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

Såfremt en blødningskomplikation optræder hos en patient, der får Xarelto, skal næste Xarelto-administration udsættes, eller behandlingen seponeres efter lægens vurdering. Individualiseret kontrol af blødningen kan omfatte:

- Symptomatisk behandling, f.eks. mekanisk kompression, væskesubstitution, kirurgi.
- Hæmodynamisk understøttelse; transfusion af blodprodukter eller blodkomponenter.
- Hvis blødning ikke kan standses med ovennævnte tiltag, skal administration af enten en specifik faktor Xa inhibitor antidot (andexanet alfa) eller en specifik prokoagulant-antidot, som f.eks. protrombinkomplekskoncentrat (PCC), aktiveret protrombinkomplekskoncentrat (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa) overvejes. Der er dog i øjeblikket meget begrænsede erfaringer med brug af disse lægemidler hos voksne og børn, der får Xarelto.

På grund af Xareltos høje plasmaproteinbinding forventes det ikke, at lægemidlet er dialyserbart.

Koagulationstest

Selvom behandling med rivaroxaban ikke kræver rutinemæssig monitorering af koagulationen, kan bestemmelse af rivaroxaban-nivauerne med en kalibreret kvantitativ test for anti-faktor Xa være anvendelig i specielle situationer, hvor kendskab til eksponeringen for rivaroxaban kan være en støtte for kliniske beslutninger, f.eks. ved overdosering og akut kirurgi.

Anti-FXa-assays med Xarelto-specifikke kalibratorer til måling af rivaroxaban-niveauer er nu kommercielt tilgængelige. Hvis klinisk indiceret, kan den hæmostatiske status også vurderes med protrombintiden (PT) med anvendelse af Neoplastin som beskrevet i produktresuméet.

Følgende koagulationstests er påvirkede: PT, aktiveret partiel thromboplastintid (aPTT) og PT-beregnet international normaliseret ratio (INR). INR-testning er udviklet til måling af VKA-effekter og derfor ikke anvendelig til måling af Xareltos aktivitet.

Doserings- eller behandlingsbeslutninger bør ikke baseres på resultater af INR, bortset fra ved skift fra Xarelto til VKA, som beskrevet ovenfor.

- ▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at inberette alle formodede bivirkninger. Se i produktresuméet pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

Referens: 1. Xarelto (rivaroxaban). Produktresumé, godkendt af af Europa-Kommissionen.

Forkortelser: AKS, akut koronarsyndrom; ASA, acetylsalicylsyre; CAD, koronararteriesygdom; DVT, dyb venetrombose; GFR, glomerulær filtrationsrate; HIV, human immundefekt virus; INR, international normalised ratio; LMH, lavmolekylært heparin; NSAID, non-steroid antiinflammatoriske lægemidler; PAD, Perifer arteriesygdom; PCI, perkutan koronar intervention; LE, lungeemboli; SPAF, forebyggelse af apopleksi ved atrieflimren; VKA, vitamin K-antagonist; VTE, venøs tromboemboli, UFH, ufraktioneret heparin.

Doseringsoversigt for voksne*

INDIKATION ¹	DOSERING ¹	SÆRLIGE POPULATIONER ¹
Forebyggelse af apopleksi hos voksne patienter med ikke-valvulær atrieflimren ^a	Xarelto 20 mg én gang dagligt	<p>Patienter med nedsat nyrefunktion med kreatininclearance 15-49 ml/min^b</p> <p>Xarelto 15 mg én gang dagligt</p> <p>PCI med indsat stent i maksimalt 12 måneder Xarelto 15 mg én gang dagligt plus en P2Y₁₂-hæmmere (f.eks. clopidogrel)</p> <p>PCI med indsat stent</p> <p>Patienter med nedsat nyrefunktion med kreatininclearance 30-49 ml/min^b</p> <p>Xarelto 10 mg én gang dagligt plus en P2Y₁₂-hæmmere (f.eks. clopidogrel)</p>
Behandling af DVT og LE^c samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE hos voksne patienter	<p>Behandling og forebyggelse af recidiverende DVT og LE, dag 1-21 Xarelto 15 mg to gange dagligt</p> <p>Behandling og forebyggelse af recidiverende DVT og LE, fra dag 22 Xarelto 20 mg én gang dagligt</p> <p>Forlænget forebyggelse af recidiverende DVT og LE, fra 7 måneder Xarelto 10 mg én gang dagligt</p> <p>Forlænget forebyggelse af recidiverende DVT og LE, fra 7 måneder Xarelto 20 mg én gang dagligt hos patienter med høj risiko for recidiverende DVT eller LE, såsom:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◆ komplicerede komorbiditeter ◆ recidiverende DVT eller LE under udvidet forebyggelses behandling med Xarelto 10 mg 	<p>Patienter med nedsat nyrefunktion med kreatininclearance 15-49 ml/min^b</p> <p>Behandling og forebyggelse af recidiverende DVT og LE, dag 1-21 Xarelto 15 mg to gange dagligt</p> <p>Derefter Xarelto 15 mg en gang dagligt istedet for Xarelto 20 mg én gang dagligt hvis patientens vurderede risiko for blødning opvejer risikoen for recidiverende DVT og LE</p> <p>Når den anbefalede dosis er Xarelto 10 mg én gang dagligt er dosisjustering ikke nødvendig</p>
Forebyggelse af VTE hos voksne patienter, der gennemgår planlagt hofteleds- eller knæledsalloplastik	Xarelto 10 mg én gang dagligt	
Forebyggelse af aterosklerotiske hændelser hos voksne patienter med CAD eller symptomatisk PAD med høj risiko for iskæmiske hændelser	Xarelto 2,5 mg to gange dagligt i kombination med acetylsalicylsyre 75-100 mg/dag	
Forebyggelse af aterosklerotiske hændelser hos voksne patienter efter AKS med forhøjet hjertemarkører	Xarelto 2,5 mg to gange dagligt i kombination med trombocyt-funktionshæmmende behandling (acetylsalicylsyre 75-100 mg/dag alene eller acetylsalicylsyre 75-100 mg/dag plus clopidogrel 75 mg/dag eller en daglig standarddosis af ticlopidin)	

Xarelto 15/20 mg filmovertrukne tabletter SKAL TAGES SAMMEN MED MAD¹

Hos patienter, der ikke er i stand til at sluge hele tabletter, kan Xarelto administreres oralt ved at knuse tabletten og blande den med vand eller æblemos umiddelbart før indtagelse.

*For dosering til behandling af **VTE** og forebyggelse af recidiv hos pædiatriske patienter, se venligst Xarelto doseringstabell baseret på legemsvægt på side 7.

a) med en eller flere risikofaktorer såsom hjertesvigt, hypertension, alder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidligere apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi. b) anvendes med forsigtighed hos patienter med kreatininclearance 15-29 ml/min og hos patienter med nedsat nyrefunktion som samtidig får andre lægemidler som øger plasmakoncentrationen af rivaroxaban. c) anbefales ikke som et alternativ til ufraktioneret heparin hos patienter med **LE**, som er hæmodynamisk ustabile eller kan have behov for trombolyse eller lungeembolektomi.

