

Xarelto (rivaroxaban) vid venös tromboembolism

Xarelto (rivaroxaban) är ett nytt oralt antikoagulationsmedel (NOAK) som nu införs i Kalmar län för behandling av djup ventrombos (DVT) och lungemboli (LE). Observera att detta dokument gäller **inte** behandling av förmaksflimmer!

Hämmar Faktor Xa

Den aktiva substansen rivaroxaban är en direkt och reversibel hämmare av koagulationsfaktor Xa. Verkningsmekanismen liknar alltså den för lågmolekylära hepariner (LMH) och fondaparinux (Arixtra). Rivaroxaban tränger inte undan LMH från Faktor Xa, utan effekterna av de två medlen adderas.

Absorption, metabolism och elimination

Absorptionen av rivaroxaban är nära 100% i låga doser, men bara 66% för 20 mg när tablett tas på fastande mage. Samtidigt intag av föda ökar absorptionen till 80-100%. Xarelto bör därför intas i samband med måltid.

Metabolism sker huvudsakligen via enzymerna CYP3A4 och CYP2J2. Dessutom elimineras cirka en 1/3 av en dos av rivaroxaban oförändrat via njurarna, genom aktiv tubulär sekretion. Rivaroxaban är substrat för transportproteinerna P-glykoprotein och BCRP (breast cancer resistance protein).

Vid nedsatt njurfunktion ökar nivåerna av rivaroxaban måttligt, men det sker en tydlig ökning av antikoagulationseffekten (Faktor Xa-hämning).

Behandlingsresultat i kliniska studier

Godkänd indikation för behandling av DVT och LE baseras på två större studier där 3 449 patienter med DVT respektive 4 833 patienter med LE ingick. De randomiserades till behandling med Xarelto respektive LMH (enoxaparin) plus warfarin eller annan vitamin-K-antagonist (VKA). Utfallsmått var antalet patienter som fick recidiv av ventrombos eller ny lungemboli.

I DVT-studien fick 2,1% av de Xarelto-behandlade antingen ny DVT eller LE, att jämföra med 3,0% i VKA-gruppen. I LE-studien fick 2,1% av de Xarelto-behandlade antingen en DVT eller ny LE, mot 1,8% i VKA-gruppen.

TTR (Tid inom terapeutiskt INR-nivå) hos VKA-behandlade patienter i DVT-studien varierade mellan 52 och 62% under de första 3 månaderna, och ökade sedan successivt upp till 68% under månad 11. I LE-studien var TTR i genomsnitt 57% hos patienter med planerad behandling i 3 månader, 62% hos dem med planerad behandling i 6 månader, och 65% hos dem med planerad behandling i 12 månader.

I DVT-studien noterades att vid centra med genomsnittligt TTR >70% sågs ingen tendens till fördel för Xarelto. I LE-studien sågs inget tydligt samband mellan genomsnittlig TTR-nivå och utfallet i studien.

EMA (den europeiska läkemedelsmyndigheten) bedömde att Xarelto för behandling av venös tromboembolism inte är sämre än sedvanlig behandling med LMH/warfarin, men inte heller bättre.

Biverkningar

Framför allt blödningsbiverkningar. Högre risk för blödningar från slemhinnor, t ex magtarmkanalen och uterus, än vid behandling med VKA, men å andra sidan något lägre risk för intrakraniell blödning.

Xarelto är föremål för utökad säkerhetsövervakning vilket markeras med ▼ i FASS. Det innebär att varje mistänkt biverkan bör rapporteras till dess att det finns tillräcklig erfarenhet av läkemedlet.

Dosering

Initial behandling av akut DVT eller LE är 15 mg x2 under de första tre veckorna, därefter 20 mg en gång dagligen. Total rekommenderad behandlingstid är densamma som för warfarin. Följsamheten är viktig!

Vid överhoppad eller bortglömd dos, ska patienten ta Xarelto omedelbart och sedan följande dag som tidigare med en tablett dagligen. Dosen ska inte fördubblas för att kompensera för den glömda dosen. Instruktioner finns i FASS-texten!

För patienter med måttligt-svårt nedsatt njurfunktion rekommenderas dosreduktion, se FASS-text.

Samtidig behandling med rivaroxaban och andra antikoagulantia avrådes. Det inkluderar även warfarin och lågmolekylära hepariner.

Xarelto kan läggas i Dos-påsar. Tabletterna kan krossas och ges med vatten eller äppelmos. Detta är infört i FASS-texten, och baseras på dokumentation från företaget. Nyponsoppa eller andra alternativ har inte testats.

Interaktioner att se upp med

Risk för förstärkt effekt: Undvik kombination med starka hämmare av CYP3A4 eller CYP2J2, som kan leda till ökade plasmanivåer och ökad effekt av rivaroxaban (t ex systemisk behandling med flera antimykotika, HIV-proteashämmare, klaritromycin (ingår Nexium HP)). *Var försiktig* vid kombination med dronedaron, verapamil, ciklosporin, och flera antimykotika som kan hämma transportproteinerna och därmed minska eliminationen av rivaroxaban.

Risk för additiv effekt: *Var försiktig* med kombination av rivaroxaban med trombocythämmare, NSAID och andra medel som kan öka blödningsrisken.

Fortsättning på nästa sida!

Xarelto vid venös tromboembolism, forts.

Risk för minskad effekt: Undvik läkemedel som är kända enzyminducerare (t ex vissa antiepileptika, rifampicin, och Johannesörtpreparat).

Xarelto: Uppföljning och säkerhetsövervakning

- *Anmälan* till antikoagulantiregister via AK-mottagning.
- *Provtagning inför start av behandling:* Hb, Trombocyter, APTT, PK (INR), kreatinin samt beräkning av eGFR, och leverprover.
- *Uppföljning:* Följ eGFR och Hb var 3, 6 eller 12:e månad beroende på utgångsvärde.

Vid misstanke om överdosering, och inför kirurgiska ingrepp eller tandvård, se senaste uppdateringen av kliniska råd från Svenska Sällskapet för Trombos och Hemostas (www.SSTH.se).

Vid graviditet: avbryt behandlingen omedelbart och kontakta gynekolog och koagulationsspecialist. Ersätt med Innohep vid behov.

Kostnader

Beräknat för en person som väger 80 kg

Läkemedel	Dos per dag	Pris per dag
Innohep (förfylld spruta)	175 anti-Xa – enh. per kg KV = 14 000 anti-Xa-enheter	82 – 107 kr
Waran	7,5 mg	3,11 kr
Xarelto	15 mg x2	42,93 kr
Xarelto	20 mg x1	20,82 kr

För Processgrupp Hjärta och Läkemedelskommittén

Ellen Vinge, klinisk farmakolog, Kalmar, ordf i LK

Karl Landergren, kardiolog, Västervik, processledare

Henrik Joborn, HC Esplanaden, Västervik, ordf i LKs Terapigrupp för Hjärta-Kärl