

Rivaroxaban STADA

Vejledning til den ordinerende læge

Yderligere oplysninger findes i produktresuméet/indlægssedlen for lægemidler, der indeholder rivaroxaban, og på markedsføringstilladelsesindehavernes hjemmesider.

Præsentationen af tableten eller kapslen i denne vejledning er skematisk. Størrelsen, formen, farven og prægningen af de filmovertrukne tabletter eller hårde kapsler kan variere.

Indholdsfortegnelse

Doserings-skema for voksne.....	3
Doserings-skema for børn.....	4
Patientkort til sikker brug.....	4
Doseringsanbefalinger	4
A: Apopleksi profylakse hos voksne patienter med ikke-valvulær atrieflimren med en eller flere risikofaktorer	4
B.1: Voksne: Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt profylakse af recidiverende DVT og LE	6
B.2: Børn: Behandling af venøs tromboemboli (VTE) og forebyggelse af tilbagefald hos børn under 18 år efter mindst 5 dages indledende parenteral antikoagulationsbehandling	7
C: Profylakse af aterotrombotiske hændelser hos voksne patienter med koronararteriesygdom (CAD) eller symptomatisk Perifer arteriesygdom (PAD) og med høj risiko for iskæmiske hændelser	9
D: Profylakse af aterotrombotiske hændelser hos voksne patienter efter akut koronarsyndrom (AKS) med forhøjede hjerte biomarkører	10
E: Profylakse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter efter elektiv hofte- eller knæalloplastik..	12
Indgivelsesmåde	12
Perioperativ behandling	13
Spinal/epiduralanæstesi eller -punktur.....	13
Skift fra vitamin K-antagonister (VKA) til rivaroxaban	14
Skift fra rivaroxaban til VKA	16
Skift fra parenterale antikoagulantia til rivaroxaban	16
Skift fra rivaroxaban til parenterale antikoagulantia	16
Patientgrupper med potentielt øget risiko for blødning.....	16
Andre kontraindikationer	18
Overdosering	18
Koagulationstest	19

Doserings-skema for voksne

Indikationer ¹	Dosering ¹	Yderligere Information ¹
Til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren med en eller flere risikofaktorer (se afsnit A)	Rivaroxaban 20 mg en gang dagligt.	<p>I tilfælde af nedsat nyrefunktion med en kreatininclearance 15-49 ml/min[#] Rivaroxaban 15 mg en gang dagligt.</p> <p>For PCI med stentindsættelse i maks. 12 måneder: Rivaroxaban 15 mg en gang dagligt. + P2Y12-hæmmere (f.eks. Clopidogrel) Rivaroxaban 10 mg en gang dagligt. + P2Y12-hæmmere (f.eks. clopidogrel) for nedsat nyrefunktion med en kreatininclearance på 30-49 ml/min</p>
Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og LE (se afsnit B.1)	<p>Indledende behandling, dag 1-21: rivaroxaban 15 mg, to gange dagligt.</p> <p>Vedligeholdelsesbehandling, fra dag 22: rivaroxaban 20 mg, en gang dagligt.</p> <p>Forlænget vedligeholdelsesbehandling, fra måned 7: Rivaroxaban 10 mg, en gang dagligt.</p>	<p>I tilfælde af nedsat nyrefunktion med en kreatininclearance på 15-49 ml/min[#], hvor den estimerede blødningsrisiko er højere end risikoen for tilbagefald, bør dosisreduktion overvejes:</p> <p>Vedligeholdelsesbehandling, fra dag 22: Rivaroxaban 15 mg, en gang dagligt.</p> <p>Forlænget vedligeholdelsesbehandling, fra måned 7, for patienter med høj risiko for recidiverende VTE:</p> <ul style="list-style-type: none"> • komplicerede komorbiditeter (f.eks. tumorsygdomme) • Recidiverende DVT eller LE <p>Rivaroxaban 20 mg, en gang dagligt.</p>
Forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) efter elektiv hofte- eller knæalloplastik Virkemåde (se afsnit E)	Rivaroxaban 10 mg, en gang dagligt.	
Forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos patienter med koronararteriesygdom (CAD) og/eller symptomatisk perifer arteriesygdom (PAD) (se afsnit C)	Rivaroxaban 2,5 mg, to gange dagligt.	I kombination med 75-100 mg ASA/dagligt
Forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos patienter efter akut koronarsyndrom (AKS) med forhøjede hjertebiomarkører (se afsnit D)	Rivaroxaban 2,5 mg, to gange dagligt.	I kombination med blodpladehæmning (75-100 mg ASA/dagligt alene eller plus 75 mg clopidogrel/dagligt eller sædvanlig daglig dosis ticlopidin)

Rivaroxaban 15 mg og 20 mg tages sammen med et måltid.

¹ For omfattende information om rivaroxaban henvises til det aktuelle produktresumé

[#] Brug med forsigtighed med KrCl 15 – 29 ml/min; anbefales ikke med KrCl < 15 ml/min

[†] Anbefales ikke til patienter med LE, som er hæmodynamisk ustabile eller kræver trombolyse eller lungeembolektomi

Doseringseskema for børn

Indikation ¹	Rivaroxaban doser ¹ afhængigt af kropsvægt			
	Legemsvægt [kg]		Doseringsregime [mg]	Total daglig dosis [mg]
Behandling af venøs tromboemboli (VTE) og forebyggelse af tilbagefald hos fuldbårne nyfødte til børn under 18 år efter mindst 5 dages indledende parenteral antikoagulationsbehandling (se pkt. B.2)	Min.	Max.	1 × dagligt	
	30	<50	15	15
	≥50		20	20

¹ For omfattende information om rivaroxaban henvises til det aktuelle produktresumé

Rivaroxaban 15 mg eller 20 mg tabletter eller kapsler skal tages sammen med et måltid.

Rivaroxaban anbefales ikke til børn med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationshastighed < 50 ml/min/1,73 m²) på grund af manglende kliniske data.

Ordinationsvejledning

Vejledningen for sundhedspersonale indeholder oplysninger om brugen af rivaroxaban til at:

Minimer risikoen for blødning under behandling med rivaroxaban. Det erstatter ikke de tekniske oplysninger. Læs også de aktuelle ordinationsoplysninger for rivaroxaban, før du ordinerer.

Patientkort til sikker brug

Hver patient, der har fået ordineret rivaroxaban, vil blive forsynet med et patientkort i produktemballagen. Informer patienten eller omsorgspersonen om vigtigheden og konsekvenserne af behandling med antikoagulantia samt behovet for overholdelse af behandlingen, tegn på blødning, og hvornår man skal søge læge.

Patientkortet bruges til at informere læger og tandlæger om patientens blodfortyndende behandling og indeholder vigtige kontaktoplysninger i nødstilfælde. Patienten skal instrueres i altid at have patientkortet på sig og vise det til enhver læge eller apotek.

Doseringsanbefalinger

Rivaroxaban 15 mg og 20 mg tabletter eller kapsler skal tages sammen med et måltid.

Rivaroxaban 2,5 mg og 10 mg tabletter eller kapsler kan tages uafhængigt af måltider.

A: Apopleksi profylakse hos voksne patienter med ikke-valvulær atrieflimren med en eller flere risikofaktorer



Dosering

Den anbefalede dosis til profylakse af slagtilfælde og systemisk emboli hos patienter med ikke-valvulær atrieflimren er 20 mg 1 x dagligt.

Doseringskema



Langvarig behandling

 eller  Rivaroxaban 20 mg 1 x daglig 1 tabl.* eller kapsel.*

20 mg tablet eller kapsel serveres med et måltid.

*Den anbefalede dosis til patienter med atrieflimren uden valvulær atrieflimren og moderat eller svært nedsat nyrefunktioner angivet i det følgende afsnit.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min).

Hos patienter med moderat (kreatininclearance 30-49 ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) er den anbefalede dosis 15 mg 1 x dagligt.

Rivaroxaban bør anvendes med forsigtighed til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min). Anvendelse til patienter med kreatininclearance < 15 ml/min frarådes.

Rivaroxaban bør anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion, som samtidig får andre lægemidler, der resulterer i forhøjede plasmaniveauer af rivaroxaban.

Behandling

Behandling med rivaroxaban bør fortsættes i en længere periode, forudsat at fordelene ved profylakse af slagtilfælde og systemisk emboli opvejer den potentielle risiko for blødning.

Glemte indtag

Hvis et indtag glemmes, skal patienten straks tage rivaroxaban og fortsætte regelmæssig indtagelse 1 x dagligt den næste dag som anbefalet. Du **må ikke** tage en dobbeltdosis på én dag som erstatning for den glemte dosis.

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

Hos patienter med atrieflimren uden valvulær atrieflimren, som kræver oral antikoagulation og gennemgår PCI med stentimplantation, er der begrænset erfaring med en reduceret dosis på 15 mg rivaroxaban 1 x daglig (eller 10 mg rivaroxaban 1 x daglig hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion [kreatininclearance 30-49 ml/min]) i kombination med en P2Y12-hæmmer i maksimalt 12 måneder.

Patienter, der skal kardioverteres

Hos patienter, som kan have behov for kardiovertering, kan behandling med rivaroxaban påbegyndes eller fortsættes. Hvis kardioverterings strategien er afhængig af transøsofageal ekkokardiografi (TEE), bør behandling med rivaroxaban påbegyndes senest 4 timer før kardioverteringen hos patienter, der ikke tidligere er blevet behandlet med antikoagulantia for at sikre tilstrækkelig antikoagulation.

For hver patient skal det bekræftes at rivaroxaban er taget som foreskrevet inden kardioverteringen. Beslutninger vedrørende initiering og varighed af behandlingen bør tage hensyn til etablerede anbefalinger vedrørende antikoagulerende behandling hos patienter, der skal kardioverteres.

B.1: Voksne: Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE) samt profylakse af recidiverende DVT og LE

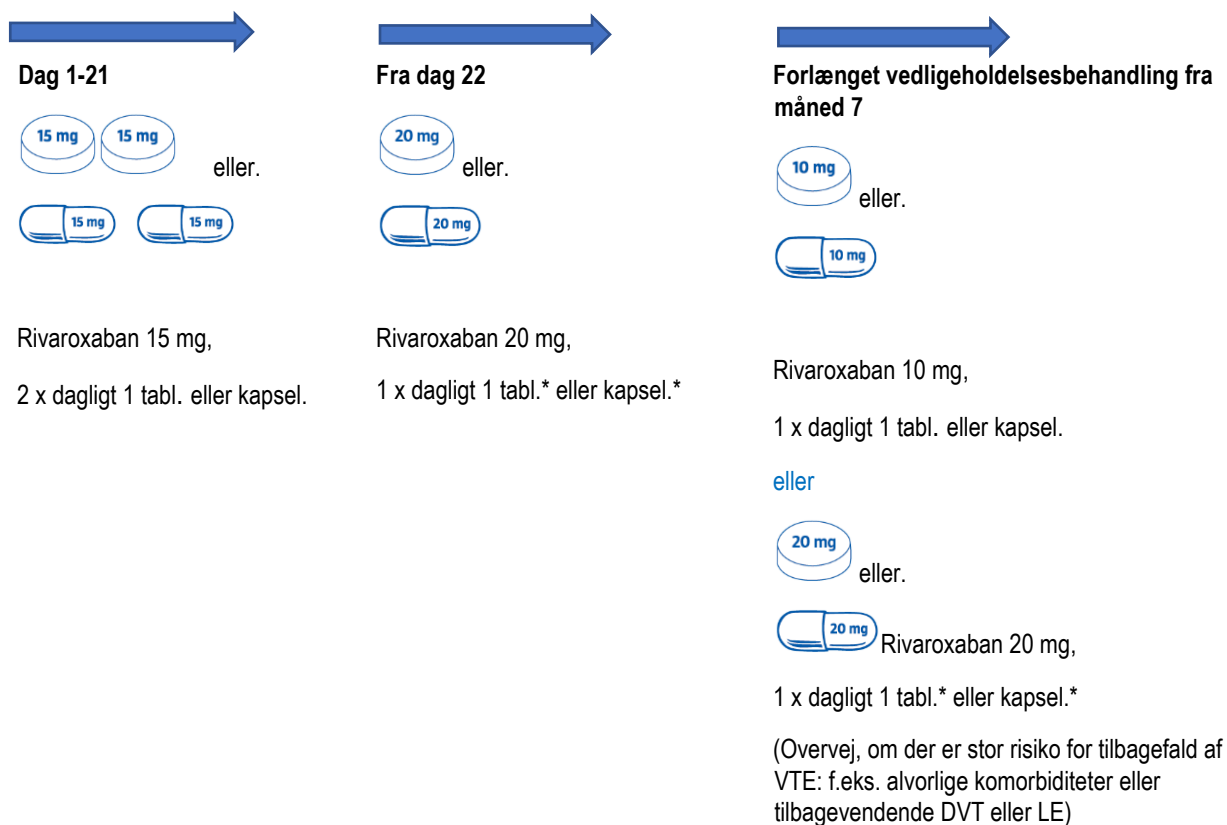
Dosering

Voksne patienter vil modtage **15 mg 2 x dagligt** i de første 3 uger til den indledende behandling af akut DVT og LE, efterfulgt af **20 mg 1 x dagligt** i den fortsatte behandlingsperiode. Hvis langvarig profylakse af recidiverende DVT eller LE er indiceret (efter afslutning af mindst 6 måneders behandling af DVT eller PE), er den anbefalede dosis **10 mg 1 x dagligt**.

Hos de patienter, som anses for at have en høj risiko for recidiverende DVT eller LE under langvarig profylakse med rivaroxaban 10 mg 1 x dagligt, bør en dosis rivaroxaban **20 mg 1 x dagligt** overvejes.

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

Doseringsskema



10 mg rivaroxaban tabletter eller kapsler kan tages uafhængigt af måltider.

15 mg og 20 mg rivaroxaban tabletter og kapsler tages med et måltid.

*Den anbefalede dosis til patienter med dyb venetrombose eller lungeemboli og moderat eller svært nedsat nyrefunktioner angivet i det følgende afsnit.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min).

Patienter med moderat (kreatininclearance 30-49 ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) bør behandles med 15 mg 2 gange dagligt i de første 3 uger.

Derefter er den anbefalede dosis 20 mg 1 x dagligt. Dosisreduktion fra 20 mg 1 x daglig til 15 mg 1 x daglig bør overvejes, hvis patientens vurderede blødningsrisiko er større end risikoen for recidiverende DVT og LE.

Når den anbefalede dosis er 10 mg 1 x dagligt (fra måned 7 og fremefter), er dosisjustering ikke nødvendig.

Rivaroxaban bør anvendes med forsigtighed til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min). Anvendelse til patienter med kreatininclearance < 15 ml/min frarådes.

Rivaroxaban bør anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion, som samtidig får andre lægemidler, der resulterer i forhøjede plasmaniveauer af rivaroxaban.

Behandlingsvarighed

Varigheden af behandlingen bør justeres individuelt efter nøje overvejelse mellem fordelene ved behandlingen og risikoen for blødning.

En kort behandlingsvarighed (mindst 3 måneder) bør overvejes hos patienter med DVT eller LE fremkaldt af større, forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig større operation eller traume). Længere behandlingsvarighed bør overvejes hos patienter med provokeret DVT eller LE, som ikke skyldes alvorlige forbigående risikofaktorer, idiopatisk DVT eller LE, eller hos patienter med en anamnese med recidiverende DVT eller LE.

Glemte dosis

• Behandlingsperiode med 2 x dagligt indtag

(Dag 1-21): Hvis en dosis glemmes, skal patienten straks tage rivaroxaban for at sikre den daglige dosis rivaroxaban på 30 mg, også selvom dette betyder 2 tabletter eller kapsler på 15 mg skal tages samtidig. Den næste dag bør den sædvanlige dosis på 15 mg 2 gange dagligt fortsætte.

• Behandlingsperiode med 1 x dagligt indtag

(fra dag 22): Hvis en dosis glemmes, skal patienten straks tage rivaroxaban og fortsætte med indtagelse 1 x dagligt som anbefalet den næstedag. Patienten må ikke tage en dobbeltdosis på én dag som erstatning for den glemte dosis.

Hemodynamisk ustabile LE patienter eller patienter, der kræver trombolyse eller lungeemboliktomi

Rivaroxaban anbefales ikke som et alternativ til ufraktioneret heparin hos patienter med lungeemboli, som er hæmodynamisk ustabile eller kan have behov for trombolyse eller lungeemboliktomi, da rivaroxabans sikkerhed og virkning ikke er undersøgt under disse kliniske tilstande.

B.2: Børn: Behandling af venøs tromboemboli (VTE) og forebyggelse af tilbagefald hos børn under 18 år efter mindst 5 dages indledende parenteral antikoagulationsbehandling

Dosering

Hos børn og unge, som vejer ≥ 30 kg, kan rivaroxaban tabletter eller kapsler administreres 1 x dagligt. Doseringen afhænger af legemsvægt (15 mg tabletter eller kapsler til børn og unge, der vejer 30 til < 50 kg, 20 mg tabletter eller kapsler til børn og unge, der vejer ≥ 50 kg).

Anbefalet dosis rivaroxaban til pædiatriske patienter under 18 år

Lægemiddel-form	Legemsvægt [kg]		Doseringsregime [mg]	Total daglig dosis [mg]
	Min.	Maks.	1 x dagligt	
Tabletter eller kapsler	30	< 50	15	15
	≥ 50		20	20

Barnets vægt skal overvåges, og dosis bør kontrolleres regelmæssigt for at sikre, at en terapeutisk effektiv dosis opretholdes.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos børn med let nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate 50–80 ml/min/1,73 m²) ifølge data for voksne og begrænsede pædiatriske patientdata.

Rivaroxaban anbefales ikke til børn med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 50 ml/min/1,73 m²) på grund af manglende kliniske data.

Behandling

Behandlingen skal udføres i mindst 3 måneder. Behandlingen kan forlænges til op til 12 måneder, hvis det er klinisk nødvendigt. Forholdet mellem fordele og risici ved behandling, der fortsætter ud over 3 måneder, bør vurderes individuelt, idet risikoen for tilbagevendende trombose afvejes mod den potentielle risiko for blødning.

Glemte indtag

Hvis en dosis glemmes, skal den tages så hurtigt som muligt efter det bemærkes, men kun indenfor den samme dag. Hvis dette ikke er muligt, skal patienten springe den glemte dosis over og fortsætte med den næste dosis som foreskrevet. Patienten må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Den næste dag skal barnet fortsætte med det normale doseringsregime

Hemodynamisk ustabile LE-patienter eller patienter, der kræver trombolyse eller lungeembolotomi

Rivaroxaban anbefales ikke som et alternativ til ufraktioneret heparin hos patienter med lungeemboli, som er hæmodynamisk ustabile eller kan have behov for trombolyse eller lungeembolotomi, da rivaroxabans sikkerhed og virkning ikke er undersøgt under disse kliniske tilstande.

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

Dosering

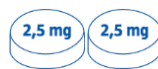
Den anbefalede dosis Rivaroxaban er 2,5 mg to gange dagligt.

Patienter, der tager rivaroxaban 2,5 mg 2 x dagligt, bør også tage en daglig dosis på 75-100 mg acetylsalicylsyre (ASA).

Doseringskema



Individuel varighed af behandlingen



eller.



Rivaroxaban 2,5 mg 2 x dagligt 1 tabl. eller kapsler.

Indtagelsen af 2,5 mg tabletter eller kapsler kan tages uafhængigt af et måltid.

Hos patienter efter nylig vellykket revaskularisering af underekstremiteterne (kirurgiske eller endovaskulære procedurer, herunder hybridprocedurer) på grund af symptomatisk PAD, bør behandlingen ikke påbegyndes før efter hæmostase.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min) eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min).

Rivaroxaban bør anvendes med forsigtighed til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min). Anvendelse til patienter med kreatininclearance < 15 ml/min frarådes.

Rivaroxaban bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min), som samtidig får andre lægemidler, der fører til forhøjede plasmaniveauer af rivaroxaban.

Behandling

Varigheden af behandlingen bør fastsættes individuelt for hver patient på grundlag af regelmæssige undersøgelser. Risikoen for trombotiske hændelser bør tages i betragtning i forhold til risikoen for blødning.

Samtidig brug af trombocythæmmende lægemidler hos patienter med CAD/PAD

Hos patienter med akut trombotisk hændelse eller vaskulær intervention og behov for dobbelt trombocythæmmende behandling bør fortsættelse af behandlingen med rivaroxaban 2,5 mg 2 x daglig evalueres afhængigt af typen af hændelse eller procedure og behandlingsregimen for trombocythæmmende infektion.

Hos patienter med CAD/PAD og med høj risiko for anæmiske hændelser er effekten og sikkerheden af rivaroxaban 2,5 mg 2 gange daglig i kombination med ASA blevet evalueret.

Hos patienter efter nylig revaskularisering af underekstremiteterne på grund af symptomatisk PAD er effekten og sikkerheden af rivaroxaban 2,5 mg 2 gange daglig i kombination med trombocythæmmende ASA alene eller ASA og kortvarig brug af clopidogrel blevet evalueret.

Om nødvendigt bør dobbelt antiplatelet behandling gives i en kort periode, langvarig behandling bør undgås. I det underliggende studie fik patienter efter nylig revaskularisering af underekstremiteterne (kirurgiske eller endovaskulære procedurer, herunder hybride procedurer) på grund af symptomatisk PAD desuden lov til at modtage en standarddosis clopidogrel én gang dagligt i op til 6 måneder.

Behandling i kombination med andre trombocythæmmende lægemidler, f.eks. prasugrel eller ticagrelor, er ikke undersøgt og anbefales ikke.

Yderligere advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brug hos CAD/PAD-patienter

Samtidig behandling af CAD/PAD med rivaroxaban 2,5 mg 2 gange dagligt med ASA hos patienter med tidligere hæmoragisk eller lakunær apopleksi eller apopleksi (uanset genese) inden for den seneste måned er kontraindiceret. Behandling med rivaroxaban 2,5 mg bør undgås hos patienter med tidligere apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI), der får dobbelt trombocythæmmende behandling.

Rivaroxaban i kombination med ASA bør anvendes med forsigtighed

- hos CAD/PAD-patienter over 75 år. Forholdet mellem fordele og risicived behandlingen bør vurderes regelmæssigt på individuel basis.
- hos CAD/PAD-patienter, som har en lavere legemsvægt (< 60 kg).
- hos CAD-patienter med svær symptomatisk hjerteinsufficiens. Studiedata tyder på, at disse patienter kun har marginalt gavn af behandling med rivaroxaban.

Glemte dosis

Hvis en dosis glemmes, skal patienten fortsætte med den anbefalede dosis på det næste planlagte tidspunkt. Der må ikke tages en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

D: Profylakse af aterotrombotiske hændelser hos voksne patienter efter akut koronarsyndrom (AKS) med forhøjede hjertebiomarkører

Dosering

Den anbefalede dosis rivaroxaban 2,5 mg to gange dagligt.

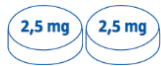
Ud over rivaroxaban 2,5 mg 2 x dagligt bør patienterne også tage en daglig dosis på 75 til 100 mg acetylsalicylsyre (ASA) eller en daglig dosis på 75 til 100 mg ASA samtidig med enten en daglig dosis på 75 mg clopidogrel eller en daglig standard dosis ticlopidin.

Den anbefalede dosis rivaroxaban er 2,5 mg 2 gange dagligt, begyndende så hurtigt som muligt efter stabilisering af AKS-hændelsen, men ikke tidligere end 24 timer efter indlæggelse på hospitalet og på det tidspunkt, hvor behandling med parenteral antikoagulations behandling normalt seponeres.

Doseringsskema



Individuel varighed af behandlingen



eller



Rivaroxaban 2,5 mg 2 x dagligt 1 tabl. eller kapsler.

Indtagelsen af 2,5 mg tabletter eller kapsler kan tages uafhængigt af et måltid.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min) eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min).

Rivaroxaban bør anvendes med forsigtighed til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min). Anvendelse til patienter med kreatininclearance < 15 ml/min frarådes. Rivaroxaban bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min), som samtidig får andre lægemidler, der fører til forhøjede plasmakoncentrationer af rivaroxaban.

Behandling

Under behandlingen bør der regelmæssigt foretages en vurdering af fordele og risici hos hver enkelt patient med hensyn til iskæmiske hændelser og blødningsrisiko. Forlængelse af behandlingen ud over 12 måneder bør besluttes individuelt, da der er begrænset erfaring over en periode på op til 24 måneder.

Samtidig brug af trombocythæmmende lægemidler

Hos patienter med akut trombotisk hændelse eller vaskulær procedure og behov for dobbelt trombocythæmmende behandling bør fortsættelsen af rivaroxaban 2,5 mg 2 x daglig evalueres afhængigt af typen af hændelse eller procedure og trombocythæmmende behandlingsregime.

Hos patienter med nylig AKS er effekten og sikkerheden af rivaroxaban 2,5 mg 2 gange daglig i kombination med trombocythæmmende lægemidler ASA alene eller ASA og clopidogrel eller ticlopidin blevet evalueret.

Behandling i kombination med andre trombocythæmmende lægemidler, f.eks. prasugrel eller ticagrelor, er ikke undersøgt og anbefales ikke.

Yderligere advarsler og forsigtighedsregler til brug hos AKS-patienter

Rivaroxaban i kombination med ASA eller i kombination med ASA og clopidogrel eller ticlopidin bør anvendes med forsigtighed til AKS-patienter, som:

- ≥ er 75 år gamle. Forholdet mellem fordele og risici ved behandlingen bør vurderes regelmæssigt på individuel basis.
- Som har en lavere kropsvægt (< 60 kg).

Samtidig behandling med rivaroxaban og trombocythæmmende lægemidler efter AKS er kontraindiceret hos patienter med tidligere apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI).

Glemte dosis

Hvis en dosis glemmes, skal patienten tage den sædvanlige dosis på det næste planlagte tidspunkt som anbefalet. Der må ikke tages en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

E: Profylakse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter efter elektiv hofte- eller knæalloplastik

Dosering

Den anbefalede dosis er 10 mg rivaroxaban 1 x dagligt. Den første dosis skal gives 6 til 10 timer efter operationen, forudsat at der er opnået Hæmostase.

Doseringsskema



Initial behandling*



eller.



Rivaroxaban 10 mg 1 x dagligt 1 tabl. eller kapsler.

10 mg tabletterne eller kapslerne kan tages uafhængigt af et måltid.

* Den første dosis bør gives 6 til 10 timer efter operationen, efter hæmostase er opnået.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 50–80 ml/min) eller moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30–49 ml/min).

Rivaroxaban bør anvendes med forsigtighed til patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min). Anvendelse til patienter med kreatininclearance < 15 ml/min frarådes.

Rivaroxaban bør anvendes med forsigtighed til patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min), som samtidig får andre lægemidler, der fører til forhøjede plasmaniveauer af rivaroxaban.

Behandling

Varigheden af behandlingen afhænger af patientens individuelle venøse tromboemboliske risiko, som bestemmes af typen af ortopædkirurgi.

- For patienter, der har gennemgået en større hofteoperation, anbefales en behandlingsperiode på 5 uger.
- For patienter efter større knæoperation anbefales en behandlingsperiode på 2 uger.

Glemt indtag

Hvis en dosis glemmes, skal patienten straks tage rivaroxaban og derefter fortsætte næste dag med den daglige dosis som før.

Indgivelsesmåde

Rivaroxaban 2,5 mg og rivaroxaban 10 mg tabletter eller kapsler kan tages uafhængigt af måltider. **Rivaroxaban 15 mg og 20 mg tabletter eller kapsler skal tages sammen med et måltid**

At tage disse doser samtidig med et måltid understøtter den nødvendige absorption af lægemidlet, og sikrer et højt niveau af oral biotilgængelighed.

Hvis patienterne ikke er i stand til at sluge tabletterne eller kapslerne hele, kan rivaroxaban tabletterne knuses umiddelbart før brug, eller kapslen kan åbnes umiddelbart før brug og blande det med vand eller æblemos.

Mad bør indtages umiddelbart efter indtagelse af 15 mg eller 20 mg styrke.

Knuste rivaroxaban tabletter eller indholdet af en åbnet rivaroxaban kapsel kan også administreres gennem en nasogastrisk sonde efter kontrol af den korrekte position af sonden. Den knustetablet eller kapsel indhold administreres med lidt vand gennem sonden, som der efter skylles med vand. Umiddelbart efter administration af rivaroxaban 15 mg eller 20 mg skal dosis efterfølges af enteral ernæring.

De knuste tabletter eller indholdet af kapslen kan administreres via en nasogastrisk sonde eller anden ernæringssonde sonde efter kontrol af den korrekte position i maven. Anvendelse distal til maven skal undgås.

Perioperativ behandling

Hvis en invasiv procedure eller kirurgisk procedure er påkrævet, bør rivaroxaban seponeres før proceduren, hvis dette er muligt, og det er baseret på den behandlende læges kliniske vurdering:

- Rivaroxaban 10 mg, 15 mg eller 20 mg tabletter eller kapsler skal seponeres mindst 24 timer før proceduren.
- Rivaroxaban 2,5 mg tabletter eller kapsler skal seponeres mindst 12 timer før proceduren.

Hvis proceduren ikke kan udsættes, bør den øgede risiko for blødning afvejes mod procedurens hastende karakter.

Rivaroxaban bør tages igen så hurtigt som muligt efter den invasive procedure eller det kirurgiske indgreb, hvis den kliniske situation tillader det, og passende hæmostase er opnået.

Spinal/epiduralanæstesi eller -punktur

Brug af neuroaksial anæstesi (spinal/epiduralanæstesi) eller spinal/epiduralpunktur kan forårsage epidural eller spinal hæmatomer, hvilket kan føre til langvarig eller permanent paralysen hos patienter behandlet med antikoagulantia for at forhindre tromboemboliske komplikationer. Denne risiko kan øges ved postoperativ brug af permanent epiduralkateter eller samtidig brug af lægemidler, der påvirker hæmostasen.

Risikoen kan også øges ved traumatisk eller gentagen spinal / epidural punktur.

Patienterne bør monitoreres nøje for tegn og symptomer på neurologiske lidelser (f.eks. følelsesløshed eller svaghed i benene, tarm- eller blærefunktion).

Hvis der bemærkes en neurologisk svækkelse, skal der øjeblikkeligt stilles en diagnose og iværksættes behandling. Før lægen gennemgår neuroaksial kirurgi, bør lægen afveje de potentielle fordele med risikoen hos patienter, der allerede behandles med antikoagulantia, eller hos patienter, der skal have antikoagulantia til tromboseprofylakse.

Indikationsspecifikke anbefalinger:

- **Profylakse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med ikke-valvulær atrieflimren og en eller flere risikofaktorer**
- **Behandling af DVT og LE samt profylakse af recidiverende DVT og LE hos voksne**
- **Behandling af VTE og profylakse af tilbagefald af VTE hos børn efter mindst 5 dages indledende parenteral antikoagulationsbehandling**

Der er ingen klinisk erfaring med anvendelse af rivaroxaban 15 mg og 20 mg tabletter eller kapsler hos voksne eller med rivaroxaban hos børn i disse situationer. For at reducere den potentielle blødningsrisiko forbundet med samtidig brug af rivaroxaban og neuroaksial (spinal/epidural) anæstesi eller spinal punktur hos patienter bør rivaroxabans farmakokinetiske profil tages i betragtning. Indsættelse eller fjernelse af et epiduralt kateter eller lumbalpunktur udføres bedst, når rivaroxabans antikoagulerende virkning skønnes at være lav. Det nøjagtige tidspunkt, hvor den lavest mulige antikoagulerende virkning opnås hos hver patient, kendes imidlertid ikke og bør afvejes mod procedurens hastende karakter.

Baseret på de generelle farmakokinetiske egenskaber bør fjernelse af et epiduralt kateter først udføres efter mindst to halveringstider, dvs. tidligst 18 timer hos unge voksne patienter og tidligst 26 timer hos ældre patienter efter den sidste dosis rivaroxaban.

Den næste dosis rivaroxaban bør administreres tidligst 6 timer efter fjernelse af kateteret. Efter en traumatisk punktering skal den næste dosis rivaroxaban udsættes i 24 timer.

Der foreligger ingen data om tidspunktet for placering eller fjernelse af et neuroaksialt kateter hos børn, der får rivaroxaban. I disse tilfælde bør rivaroxaban seponeres, og et korttidsvirkende parenteralt antikoagulant bør overvejes.

- **Profylakse af VTE hos voksne patienter efter elektiv hofte- eller knæalloplastik**

For at reducere den potentielle blødningsrisiko forbundet med samtidig brug af rivaroxaban og neuroaksial (spinal/epidural) anæstesi eller spinal punktering bør rivaroxabans farmakokinetiske profil overvejes. Indsættelse eller fjernelse af et epiduralt kateter eller lumbalpunktur udføres bedst, når rivaroxabans antikoagulerende virkning skønnes at være lav. Et epiduralt kateter bør fjernes tidligst 18 timer efter den sidste dosis rivaroxaban.

Den næste dosis rivaroxaban bør administreres tidligst 6 timer efter fjernelse af kateteret. Efter en traumatisk punktering skal den næste dosis rivaroxaban udsættes i 24 timer.

- **Profylakse af aterotrombotiske hændelser hos voksne patienter med CAD eller symptomatisk PAD og med høj risiko for iskæmiske hændelser**
- **Profylakse af aterotrombotiske hændelser hos voksne patienter efter AKS med forhøjede hjertebiomarkører**

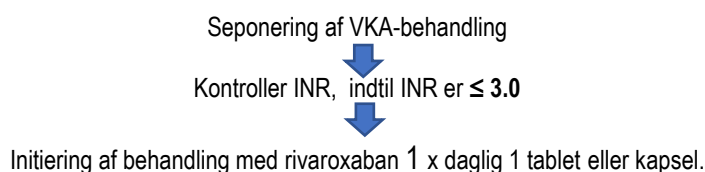
Der er ingen klinisk erfaring med brug af rivaroxaban 2,5 mg og trombocythæmmende lægemidler ved brug af neuroaksialanæstesi (spinal/epidural æstesi). Antitrombotiske lægemidler bør seponeres i overensstemmelse med oplysningerne i de respektive ordineringsoplysninger.

For at reducere den potentielle blødningsrisiko forbundet med samtidig brug af rivaroxaban og neuroaksial (spinal/epidural) anæstesi eller spinal punktering bør rivaroxabans farmakokinetiske profil overvejes.

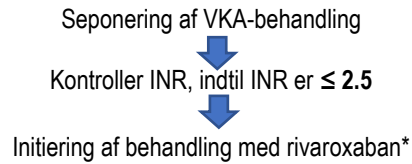
Indsættelse eller fjernelse af et epiduralt kateter eller lumbalpunktur udføres bedst, når rivaroxabans antikoagulerende virkning vurderes til at være lav. Det vides imidlertid ikke, hvornår den lavest mulige antikoagulerende effekt opnås hos hver patient.

Skift fra vitamin K-antagonister (VKA) til rivaroxaban

Hos patienter, der behandles for **profylakse af slagtilfælde og systemisk emboli**, bør **VKA-behandling** seponeres, og behandling med rivaroxaban bør påbegyndes, så snart **INR er $\leq 3,0$** .



Hos patienter, der behandles for DVT, LE og **recidiverende DVT og LE til profylakse**, bør **VKA-behandlingen** seponeres, og behandling med rivaroxaban påbegyndes, så snart **INR er $\leq 2,5$** .



* Se doseringsanbefalinger for den krævede daglige dosis.

INR er ikke afgørende til bestemmelse af rivaroxabans antikoagulerende virkning og bør derfor ikke anvendes. Under rivaroxaban monoterapi er kliniske rutinemæssige koagulationsparametre ikke påkrævet.

Skift fra rivaroxaban til VKA

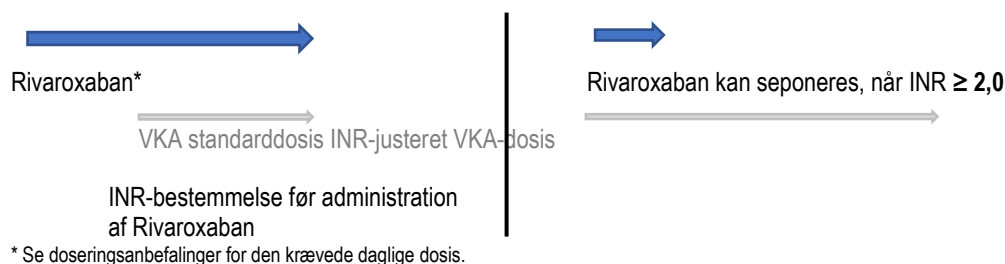
Det er vigtigt at sikre tilstrækkelig antikoagulation samtidig med, at risikoen for blødning minimeres under ændringen i behandlingen.

Voksne

Når der skiftes til VKA, skal rivaroxaban og VKA administreres samtidigt, indtil **INR er $\geq 2,0$** . I de første to dage af overgangsperioden bør den sædvanlige indledende dosering af VKA anvendes, efterfulgt af VKA-dosering baseret på INR-værdier.

Børn

Børn, der skifter fra rivaroxaban til VKA, skal fortsætte med at tage rivaroxaban indtil 48 timer efter den første dosis VKA. Efter to dages sideløbende administration bør der foretages en INR-måling før den næste ordinerede dosis rivaroxaban. Det tilrådes at fortsætte sideløbende administration af rivaroxaban og VKA, indtil **INR er $\geq 2,0$** .



INR er ikke afgørende for bestemmelse af rivaroxabans antikoagulerende virkning. Hos patienter, der tager rivaroxaban og VKA på samme tid, **bør INR-måling foretages tidligst 24 timer efter den foregående dosis, men før den næste dosis rivaroxaban.** Når rivaroxaban seponeres, giver INR-værdier, der er taget mindst 24 timer efter den sidste dosis en pålidelig afspejling af VKA-doseringen.

Skift fra parenterale antikoagulantia til rivaroxaban

- Hos patienter, der får et parenteralt antikoagulantia på et fast doseringskema, såsom lavmolekylært heparin (LMH): Det parenterale antikoagulantia skal seponeres, og Rivaroxaban skal startes 0 til 2 timer før den næste planlagte administration af parenteral antikoagulantia.
- Hos patienter, der får et kontinuerligt administreret parenteralt antikoagulantia, såsom intravenøs ufraktioneret heparin, bør rivaroxaban startes på seponeringstidspunktet.

Skift fra rivaroxaban til parenterale antikoagulantia

Den første dosis parenteral antikoagulantia bør administreres på det tidspunkt, hvor den næste dosis rivaroxaban skulle tages.

Patientgrupper med potentielt øget risiko for blødning

Som alle antikoagulantia kan Rivaroxaban øge risikoen for blødning.

Derfor er rivaroxaban kontraindiceret hos patienter:

- med akut, klinisk relevant blødning.
- med læsioner eller i kliniske situationer, hvor de anses for at udgøre en betydelig risiko for større blødninger. Disse kan omfatte, men er ikke begrænset til: akut eller nylig gastrointestinal ulceration, ondartede neoplasmer med høj risiko for blødning, nylige hjerne- eller rygmærksskader, nylig operation af hjernen, rygmærken eller øjnene, nylig intrakraniel blødning, kendt eller mistænkte esophageal varicer, arteriovenøse malformationer, vaskulære aneurismer eller større intraspinale eller intracerebrale vaskulære abnormiteter.
- behandles samtidig med andre antikoagulantia, f.eks. ufraktionerede heparin (UFH), LMH (enoxaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinux etc.), orale antikoagulantia (warfarin, dabigatranetexilat, apixaban etc.), undtagen i den særlige situation når der skiftes antikoagulerende behandling, eller når UFH gives i doser, der er nødvendige for at sikre et åbent CVK eller et arteriekateter.
- med leversygdom forbundet med koagulopati og en klinisk relevant blødningsrisiko, herunder cirrosepatienter med Child Pugh B og C.

Ældre patienter

Risikoen for blødning øges med alderen.

Forskellige patient undergrupper har en øget risiko for blødning og bør overvåges nøje for tegn og symptomer på blødningskomplikationer.

Beslutningen om behandling hos disse patienter bør træffes efter en afvejning af fordelene ved behandlingen mod risikoen for blødning.

Patienter med nedsat nyrefunktion

For voksne med moderat (kreatininclearance 30-49 ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min), se "Doseringsanbefalinger".

Hos patienter med kreatininclearance på 15-29 ml/min bør rivaroxaban anvendes med forsigtighed. rivaroxaban anbefales ikke til patienter med kreatininclearance < 15 ml/min. rivaroxaban bør anvendes med forsigtighed til patienter med nedsat nyrefunktion, som samtidig får andre lægemidler, hvilket medfører forhøjede plasmaniveauer af rivaroxaban. Detaljerede oplysninger herom findes i de respektive afsnit om indikationerne.

Dosisjustering er ikke nødvendig hos børn ≥ 1 år med let nedsat nyrefunktion (glomerulærfiltrationshastighed 50-80 ml/min/1,73m²).

Rivaroxaban anbefales ikke til børn ≥ 1 år med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (glomerulærfiltrationshastighed < 50 ml/min/1,73 m²).

Rivaroxaban anbefales ikke til børn < 1 år med serum-kreatinin niveauer over 97,5-percentilen på grund af manglende kliniske data (se ovenfor).

Patienter, der tager anden medicin samtidig

- Brug af rivaroxaban anbefales ikke ved samtidig brug af systemiske azol-svampedræbende lægemidler (såsom ketoconazol, itraconazol, voriconazol og posaconazol) eller HIV-proteasehæmmere (f.eks. ritonavir). Disse midler er potente hæmmere af både CYP3A4 og P-gp.
- Der bør udvises forsigtighed hos patienter, der behandles samtidig med antikoagulerende lægemidler, såsom ikke-steroide antiinflammatoriskelægemidler (NSAID'er), acetylsalicylsyrer eller andre trombocythæmmere eller selektive serotonin reuptake-hæmmere (SSRI'er) og serotonin-noradrenalin reuptake-hæmmere (SNRI). Patienter, der behandles med rivaroxaban og ASA eller rivaroxaban og ASA plus clopidogrel eller ticlopidin, bør kun behandles samtidig med ikke-steroide antiinflammatoriskelægemidler (NSAID'er), hvis fordelene opvejer risikoen for blødning.
- AKS-patienter og CAD/PAD-patienter, der behandles med rivaroxaban og trombocythæmmende lægemidler, bør kun behandles samtidig med NSAID'er, hvis fordelene opvejer risikoen for blødning.

- Interaktion med erythromycin, clarithromycin eller fluconazol er sandsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste patienter, men kan være signifikant hos højrisikopatienter (for patienter med nedsat nyrefunktion, se ovenfor).

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

Patienter med andre risikofaktorer for blødning

Ligesom andre antitrombotiske lægemidler anbefales rivaroxaban ikke til patienter, der har øget risiko for blødning, såsom:

- Medfødte eller erhvervede blodkoagulationsforstyrrelser
- ukontrolleret, svær arteriel hypertension
- andre sygdomme i mave-tarmkanalen uden aktiv sår dannelse, der kan føre til blødningskomplikationer (f.eks. inflammatorisk tarmsygdom, øsofagitis, gastritis og gastroøsofageal refluks)
- vaskulær retinopati
- Bronkiektasi eller pulmonal blødning i anamnesen.

Patienter med kræft

Patienter med malign sygdom kan samtidig have en øget risiko for blødning og trombose. Den individuelle fordel ved antitrombotisk behandling bør afvejes mod risikoen for blødning hos patienter med aktiv kræft, afhængigt af tumorplacering, antineoplastisk behandling og sygdomsstadie. Tumorer i mave-tarmkanalen eller det urogenitale system er forbundet med en øget risiko for blødning under behandling med rivaroxaban.

Hos patienter med maligne neoplasmer med høj risiko for blødning er brugen af rivaroxaban kontraindiceret (se ovenfor).

Andre kontraindikationer

Graviditet og amning

Rivaroxaban er kontraindiceret under graviditet og amning. Kvinder i den fødedygtige alder bør undgå at blive gravide under behandling med rivaroxaban.

Rivaroxaban er kontraindiceret i tilfælde af overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne.

Overdosering

På grund af begrænset absorption forventes *maksimal effekt* hos voksne ved supratherapeutiske doser på 50 mg rivaroxaban eller mere uden en yderligere stigning i den gennemsnitlige plasmæksporing. Der foreligger imidlertid ingen data om supratherapeutiske doser hos børn. Hos børn blev der observeret et fald i relativ biotilgængelighed for stigende doser (i mg/kg legemsvægt), hvilket tyder på begrænset absorption ved højere doser, selv når det tages sammen med et måltid.

Der findes et specifikt neutraliserende lægemiddel (Andexanet alfa) til at antagonisere rivaroxabans farmakodynamiske virkning (se produktresuméet for Andexanet alfa), men dets anvendelse til børn er ikke klarlagt.

For at reducere absorptionen i tilfælde af overdosering kan det overvejes at anvende aktivt kul.

I tilfælde af blødningskomplikation hos patienter behandlet med rivaroxaban skal det næste indtag af rivaroxaban udsættes, eller om nødvendigt skal behandlingen seponeres.

Individuelt tilpassede foranstaltninger i tilfælde af blødning:

- Symptomatisk behandling, såsom mekanisk kompression, kirurgisk, væskesubstitution

- Hæmodynamisk understøttelse; Transfusion af blodprodukter eller komponenter
- I tilfælde af blødning, der ikke kan kontrolleres med ovennævnte foranstaltninger, bør enten et specifikt lægemiddel, der neutraliserer virkningen af faktor Xa-hæmmere (andexanet alfa) eller et specifikt prokoagulant, såsom et protrombinkomplekskoncentrat (PCC), et aktiveret protrombinkomplekskoncentrat (APCC) eller en rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa), overvejes. Der er dog på nuværende tidspunkt meget begrænset klinisk erfaring med brugen af disse lægemidler til voksne og børn, der behandles med rivaroxaban.

På grund af sin høje plasmaproteinbinding forventes rivaroxaban ikke at være dialysebart.

Koagulationstest

Under behandling med rivaroxaban er monitorering af koagulationsparametre ikke nødvendig i rutinemæssig klinisk praksis. Ikke desto mindre kan bestemmelse af rivaroxaban-niveauer være nyttigt i ekstraordinære situationer, hvor viden om eksponering for rivaroxaban kan være en støtte for kliniske beslutninger, f.eks. ved overdosering og akut kirurgi.

Anti-FXa-test med rivaroxaban-specifikke kalibratoreer til måling af rivaroxaban-niveauer er kommercielt tilgængelige. Hvis klinisk indiceret, kan koagulationsstatus også bestemmes ved protrombintiden (PT) ved anvendelse af Neoplastin som beskrevet i produktresumeeet.

Følgende parametre kan være påvirkede: protrombintid (PT), aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT) og den beregnede INR (International Normalized Ratio).

INR-måling er udviklet til at måle virkningerne af VKA på PT og er derfor ikke egnet til bestemmelse af rivaroxabans aktivitet. Beslutninger om dosering eller behandling bør ikke baseres på INR-værdier, bortset fra tilfælde af skift fra rivaroxaban til VKA som beskrevet ovenfor.

**Alle formodede bivirkninger skal indberettes via
Lægemiddelstyrelsens hjemmeside www.meldenbivirkning.dk**