

VEJLEDNING TIL DEN ORDINERENDE LÆGE

Rivaroxaban Orion 2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg filmovertrukne tabletter

Sundhedspersoner bedes indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

Indholdsfortegnelse

Patientkort	3
Ordinationsvejledning	3
DOSERINGSANBEFALINGER	4
ORAL INDTAGELSE	9
PERIOPERTIV HÅNDTERING	9
SPINAL/EPIDURALANÆSTESI ELLER -PUNKTUR	10
SKIFT FRA VITAMIN K-ANTAGONISTER (VKA) TIL RIVAROXABAN ORION	11
SKIFT FRA RIVAROXABAN ORION TIL VITAMIN K-ANTAGONISTER (VKA)	11
SKIFT FRA PARENTERALE ANTIKOAGULANTIA TIL RIVAROXABAN ORION	12
SKIFT FRA RIVAROXABAN ORION TIL PARENTERALE ANTIKOAGULANTIA	12
POPULATIONER MED POTENTIETLT HØJERE BLØDNINGSRISIKO	12
Patienter med nedsat nyrefunktion	13
Patienter, der får andre lægemidler samtidigt	13
Patienter med andre risikofaktorer for blødning	13
Patienter med cancer	13
ANDRE KONTRAINDIKATIONER	14
OVERDOSERING	14
BEHANDLING AF BLØDNINGSKOMPLIKATIONER	14
KOAGULATIONSTEST	14
Doseringsoversigt	15

Denne vejledning skal bruges til at understøtte den korrekte anvendelse af Rivaroxaban Orion til følgende indikationer:

Rivaroxaban Orion 2,5 mg

- Rivaroxaban Orion i kombination med acetylsalicylsyre (ASA) eller med ASA og clopidogrel eller ticlopidin, er indiceret til forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos voksne patienter efter et akut koronarsyndrom (AKS) med forhøjede hjertemarkører.
- Rivaroxaban Orion i kombination med acetylsalicylsyre (ASA) er indiceret til forebyggelse af aterotrombotiske hændelser hos voksne patienter med koronararteriesygdom (CAD) eller symptomatisk perifer arteriesygdom (PAD) med høj risiko for iskæmiske hændelser.

Rivaroxaban Orion 10 mg

- Forebyggelse af venøs tromboemboli (VTE) hos voksne patienter, som gennemgår planlagt hoftedels- eller knæledsalloplastik.
- Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og PE hos voksne.

Rivaroxaban Orion 15 mg, 20 mg

- Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med ikke-valvulær atrieflimren.
- Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og PE hos voksne.
- Behandling af venøs tromboemboli (VTE) og forebyggelse af recidiverende VTE hos børn og unge.

Ordinationsvejledningen indeholder følgende information:

- Doseringsanbefalinger
- Oral indtagelse
- Perioperativ håndtering
- Populationer med potentielt højere blødningsrisiko
- Overdosering
- Håndtering af blødningskomplikationer
- Koagulationstest

Patientkort

Et patientkort udleveres med pakningen til alle patienter, der får ordineret Rivaroxaban Orion. Betydningen af den antikoagulerende behandling skal forklares for patienten eller omsorgspersonerne; samt vigtigheden af patientcompliance, tegn eller symptomer på blødning og hvornår patienten bør søge læge.

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

Ordinationsvejledning

Ordinationsvejledningen indeholder anbefalinger om brugen af Rivaroxaban Orion for at minimere risikoen for blødning under behandlingen med Rivaroxaban Orion.

Ordinationsvejledningen erstatter ikke produktresuméet for Rivaroxaban Orion. Læs også produktresuméet for Rivaroxaban Orion inden ordination.

DOSERINGSANBEFALINGER

FOREBYGGELSE AF APOPLEKSI HOS VOKSNE PATIENTER MED IKKE-VALVULÆR ATRIEFLIMREN

Den anbefalede dosis til forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med ikke-valvulær atrieflimren med én eller flere risikofaktorer som f.eks. kongestiv herteinsufficiens, hypertension, alder ≥ 75 år, diabetes mellitus, tidligere apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TIA) er 20 mg én gang daglig.

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. Rivaroxaban Orion skal anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) og frarådes til patienter med kreatininclearance < 15 ml/min. Rivaroxaban Orion skal anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat nyrefunktion, der samtidig får andre lægemidler, som øger plasmakoncentrationen af rivaroxaban.

Behandlingsvarighed

Behandlingen med Rivaroxaban Orion skal fortsættes i længere tid såfremt fordelene ved forebyggelsen af apopleksi udvejer den potentielle risiko for blødning.

Glemte dosis

Hvis en dosis glemmes, skal patienten tage Rivaroxaban Orion med det samme og derefter fortsætte den følgende dag med den daglige dosis som sædvanlig. Der må ikke tages en dobbeltdosis samme dag som erstatning for en glemt dosis.

Patienter der gennemgår perkutan koronar intervention (PCI) med indsat stent

Der er begrænset erfaring med en reduceret dosis på 15 mg Rivaroxaban Orion én gang dagligt (eller 10 mg Rivaroxaban Orion 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 antikoagulantia og som gennemgår PCI med indsat stent.

Patienter der skal kardioverteres

Behandling med Rivaroxaban Orion 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 Rivaroxaban Orion-behandlingen startes mindst 4 timer før kardioverteringen for at sikre tilstrækkelig antikoagulation. For alle patienters vedkommende skal det så vidt muligt inden kardioverteringen bekræftes, at patienten har taget Rivaroxaban Orion 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 (PE) SAMT FOREBYGGELSE AF RECIDIVERENDE DVT OG PE HOS VOKSNE PATIENTER OG

BEHANDLING AF VENØS TROMBOEMBOLI (VTE) OG FOREBYGGELSE AF RECIDIVERENDE VTE HOS BØRN OG UNGE

Voksne

Voksne patienter behandles indledningsvist med Rivaroxaban Orion 15 mg **to gange** dagligt i de første 3 uger af behandlingen. Opstartsbehandlingen efterfølges af Rivaroxaban Orion 20 mg **én gang dagligt**. Når forlænget forebyggelse af recidiverende DVT og PE er indiceret (efter mindst 6 måneders behandling af DVT eller PE), er den anbefalede dosis 10 mg **én gang dagligt**. Hos de patienter, hvor risikoen for recidiverende DVT eller PE anses for at være høj, f.eks. patienter med komplicerede komorbiditeter, eller patienter med recidiverende DVT eller PE under udvidet forebyggelsesbehandling med Rivaroxaban Orion 10 mg **én gang dagligt**, bør en dosis med Rivaroxaban Orion 20 mg **én gang dagligt** overvejes.

Rivaroxaban Orion 10 mg anbefales **ikke** til den initiale 6 måneders behandling af DVT eller PE.

Børn

Behandling med Rivaroxaban Orion hos børn og unge i alderen under 18 år skal påbegyndes efter mindst 5 dages indledende parenteral antikoagulerende behandling.

Dosis for børn og unge beregnes baseret på legemsvægt.

- Legemsvægt fra 30 til 50 kg: en dosis på 15 mg rivaroxaban én gang dagligt anbefales. Dette er den maksimale daglige dosis.
- Legemsvægt på 50 kg eller derover: en dosis på 20 mg rivaroxaban én gang dagligt anbefales. Dette er den maksimale daglige dosis.
- For patienter, med en legemsvægt mindre end 30 kg: andre lægemiddelformer bør anvendes.

Barnets vægt skal overvåges, og dosis skal regelmæssigt gennemgås. Dette er for at sikre, at en terapeutisk dosis opretholdes. Dosisjusteringer bør kun foretages ved ændringer i kropsvægt.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Voksne

Hos patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) bør behandling af akut PE og forebyggelse af recidiverende DVT og PE bestå af Rivaroxaban Orion 15 mg to gange dagligt i de første 3 uger.

Derefter er den anbefalede dosis af Rivaroxaban Orion 20 mg én gang dagligt. Dosisreduktion fra 20 mg én gang dagligt til 15 mg én gang dagligt bør overvejes, hvis det vurderes, at patientens risiko for blødning vejer tungere end risikoen for recidiverende DVT og PE. Anbefalingen af brug af 15 mg er baseret på farmakokinetisk modellering og er ikke undersøgt klinisk.

Rivaroxaban Orion skal anvendes med forsigtighed hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) og frarådes til patienter med kreatininclearance < 15 ml/min. Når den anbefalede dosis er 10 mg én gang dagligt (efter mere end 6 måneders behandling) kræves der ingen dosisjustering af den anbefalede dosis.

Rivaroxaban Orion skal anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat nyrefunktion, der samtidig får andre lægemidler, som øger plasmakoncentrationen af rivaroxaban.

Børn

Der foreligger ikke kliniske data for børn ≥ 1 år med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 50 ml/min/1,73 m²).

Børn og unge med let nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate 50-80 ml/min/1,73 m²): ingen dosisjustering er nødvendig, baseret på data hos voksne og begrænsede data hos pædiatriske patienter. Børn og unge med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 50 ml/min/1,73 m²): Rivaroxaban Orion bør ikke anvendes, da der ikke foreligger kliniske data.

Behandlingsvarighed

Voksne

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

Børn

Behandlingen skal fortsættes i mindst 3 måneder hos børn og unge. Behandlingen kan forlænges op til 12 måneder, når det er klinisk indiceret. Der foreligger ingen data hos børn til at understøtte dosis-reduktion efter 6-måneders behandling. Benefit/risk-forholdet ved fortsat behandling efter 3 måneder skal vurderes individuelt, under hensyntagen til risikoen for recidiverende trombose vs. den mulige blødningsrisiko.

Glemte dosis

Voksne

Behandling to gange dagligt (15 mg to gange dagligt i de første 3 uger):

Hvis en dosis glemmes, skal patienten tage Rivaroxaban Orion med det samme for at sikre, at der indtages en dosis på 30 mg Rivaroxaban Orion dagligt. I dette tilfælde kan der tages to 15 mg tabletter samtidigt. Fortsæt med det sædvanlige regime på 15 mg to gange dagligt den følgende dag.

Behandling én gang dagligt (efter de første 3 uger):

Hvis en dosis glemmes, skal patienten tage Rivaroxaban Orion med det samme og tage den næste tablet den efterfølgende dag og fortsætte med at tage én tablet om dagen som sædvanlig. Der må ikke tages en dobbelt dosis på samme dag som erstatning for en glemt dosis.

Børn

Behandling én gang dagligt

En glemt dosis skal tages så hurtigt som muligt, men kun på samme dag. Hvis dette ikke er muligt, skal patienten springe den dosis over og fortsætte med at tage næste dosis som sædvanlig. Patienten må ikke tage en dobbelt dosis som erstatning for en glemt dosis.

Den følgende dag skal barnet fortsætte den sædvanlige dosering.

FOREBYGGELSE AF ATEROTROMBOTISKE HÆNDELSER HOS VOKSNE PATIENTER MED KORONARARTERIESYGDOM (CAD) ELLER SYMPTOMATISK PERIFER ARTERIESYGDOM (PAD) MED HØJ RISIKO FOR ISKÆMISKE HÆNDELSER

Patienter, der tager Rivaroxaban Orion 2,5 mg to gange dagligt, bør også tage en daglig dosis af 75-100 mg ASA.

Behandling bør ikke påbegyndes hos patienter efter et vellykket revaskulariserende indgreb i underekstremiteten (kirurgisk eller endovaskulær, herunder hybride indgreb) som følge af symptomatisk PAD, før der er opnået hæmostase (se også pkt. 5.1 i produktresuméet).

Patienter med nedsat nyrefunktion

Begrænsede kliniske data for patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-

29 ml/min) indikerer en signifikant stigning i plasmakoncentrationen af rivaroxaban. Rivaroxaban Orion skal derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter. Rivaroxaban Orion frarådes til patienter med kreatininclearance < 15 ml/min.

Rivaroxaban Orion 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.

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

Behandlingsvarighed

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

Samtidig administration med trombocythæmmende behandling

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

Andre advarsler og forsigtighedsregler hos CAD/PAD-patienter

Virkingen og sikkerheden af Rivaroxaban Orion 2,5 mg to gange dagligt hos patienter med høj risiko for iskæmiske hændelser med CAD/PAD er blevet undersøgt i kombination med ASA.

Virkingen og sikkerheden af Rivaroxaban Orion 2,5 mg to gange dagligt hos patienter efter nylig revaskulariserende indgreb i underekstremiteten på grund af symptomatisk PAD er blevet undersøgt i kombination med det trombocythæmmende middel ASA alene eller ASA plus kortvarig clopidogrel. Hvis dobbelt trombocythæmmende behandling med clopidogrel er påkrævet, skal behandlingen være kortvarig. Langvarig dobbelt trombocythæmmende behandling skal undgås.

Efter nylig vellykket revaskulariserende indgreb i underekstremiteten (kirurgisk eller endovaskulært, herunder hybride indgreb) på grund af symptomatisk PAD var det tilladt at patienter fik en standarddosis clopidogrel én gang dagligt i op til 6 måneder. (se også pkt. 5.1 i produktresuméet).

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

Behandling af CAD/PAD med Rivaroxaban Orion 2,5 mg to gange dagligt i kombination med ASA er kontraindiceret hos patienter med tidligere hæmoragisk eller lakunær apopleksi, eller enhver form for apopleksi inden for en måned. Behandling med Rivaroxaban Orion 2,5 mg skal undgås hos patienter med forudgående apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI), der får dobbelt trombocythæmmende behandling.

Rivaroxaban Orion 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 Rivaroxaban Orion. (Se pkt. 5.1 i produktresuméet for yderligere information).

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 en glemt dosis.

FOREBYGGELSE AF ATEROTROMBOTISKE HÆNDELSER HOS VOKSNE PATIENTER EFTER AKUT KORONARSYNDROM (AKS) MED FORHØJEDE HJERTEMARKØRER

I tillæg til Rivaroxaban Orion 2,5 mg to gange dagligt, skal der også gives en daglig dosis på 75-100 mg ASA eller en daglig dosis på 75-100 mg ASA samtidigt med enten en daglig dosis på 75 mg clopidogrel eller en daglig standarddosis af ticlopidin.

Den anbefalede dosis af Rivaroxaban Orion 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.

Patienter med nedsat nyrefunktion

Begrænsede kliniske data for patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min) indikerer en signifikant stigning i plasmakoncentrationen af rivaroxaban. Rivaroxaban Orion skal derfor anvendes med forsigtighed hos disse patienter. Rivaroxaban Orion frarådes til patienter med kreatininclearance < 15 ml/min.

Rivaroxaban Orion 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.

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

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.

Samtidig administration med trombocythæmmende behandling

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

Andre advarsler og forsigtighedsregler hos AKS-patienter

Virkningen og sikkerheden af Rivaroxaban Orion 2,5 mg to gange dagligt i kombination med det trombocythæmmende middel ASA alene eller ASA plus clopidogrel/ticlopidin er undersøgt hos nylige AKS-patienter.

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

Rivaroxaban Orion 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 Rivaroxaban Orion og trombocythæmmende behandling er kontraindiceret hos patienter med forudgående apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI).

Glemte doser

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 en glemt dosis.

FOREBYGGELSE AF VTE HOS VOKSNE PATIENTER, DER GENNEMGÅR PLANLAGT HOFTELEDS- ELLER KNÆLEDSALLOPLASTIK

Den anbefalede dosis er 10 mg Rivaroxaban Orion indtaget oralt én gang dagligt. Første dosis skal tages 6-10 timer efter indgrebet, forudsat 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.

Glemte doser

Hvis patienten glemmer at tage en dosis af Rivaroxaban Orion, skal han/hun tage denne dosis så hurtigt som muligt, og fortsætte næste dag med den daglige dosis som før.

ORAL INDTAGELSE

Rivaroxaban Orion 2,5 mg og 10 mg tabletter kan tages med eller uden mad.

Rivaroxaban Orion 15 mg og 20 mg tabletter skal tages sammen med mad. Når disse doser tages sammen med mad på samme tidspunkt, sørges der for den nødvendige absorption af lægemidlet og dermed sikres en høj oral biotilgængelighed.

Voksne

Til patienter, der ikke er i stand til at synke hele tabletter, kan Rivaroxaban Orion tabletter knuses og blandes med vand eller æblesmos umiddelbart før brug og administreres oralt. Efter indtagelse af knuste Rivaroxaban Orion 15 mg eller 20 mg filmovertrukne tabletter skal dosen straks efterfølges af mad.

Den knuste Rivaroxaban Orion tablet kan også gives via en nasogastrisk sonde eller anden ernæringssonde, efter korrekt placering af sonden i mavesækken er bekræftet. Den knuste tablet skal indgives via sonden med en lille smule vand og derefter skal sonden skylles med vand. Efter indgivelse af knuste Rivaroxaban Orion 15 mg eller 20 mg filmovertrukne tabletter skal dosen straks efterfølges af parenteral føde.

Børn

Hos børn der vejer ≥ 30 kg og ikke er i stand til at synke hele tabletter, bør der anvendes rivaroxaban granulat til oral suspension. Hvis oral suspension ikke er tilgængelig, når Rivaroxaban Orion 15 mg eller 20 mg skal anvendes, kan den fremstilles ved at knuse 15 mg eller 20 mg tablet og blande med vand eller æblesmos umiddelbart inden oral indgift.

Oral suspension og den knuste Rivaroxaban Orion tablet kan gives via en nasogastrisk sonde eller anden ernæringssonde. Korrekt placering af sonden i mavesækken skal bekræftes før indgift af Rivaroxaban Orion. Administration af Rivaroxaban Orion distalt for mavesækken skal undgås.

PERIOPERTIV HÅNDTERING

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

- Rivaroxaban Orion 10 mg, 15 mg og 20 mg skal seponeres mindst 24 timer før indgrebet.
- Rivaroxaban Orion 2,5 mg 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 Rivaroxaban Orion 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 paralys. 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 tegn og symptomer på neurologisk svækkelse (f.eks. følelseløshed 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 tromboprophylakse.

Konkrete anbefalinger i henhold til indikationen:

- Forebyggelse af apopleksi og systemisk emboli hos voksne patienter med ikke-valvulær atrieflimren.
- Behandling af dyb venetrombose (DVT) og lungeemboli (PE) samt forebyggelse af recidiverende DVT og PE hos voksne.
- Behandling af venøs tromboemboli (VTE) og forebyggelse af recidiverende VTE hos børn og unge.

Der er ingen klinisk erfaring med anvendelse af Rivaroxaban Orion 15 mg og 20 mg til voksne og heller ikke anvendelse af Rivaroxaban Orion til børn i under disse omstændigheder.

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

Det er bedst at indsætte eller fjerne et epiduralkateter eller udføre lumbalpunktur, når den antikoagulerende virkning af Rivaroxaban Orion 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. Dette bør der tages højde for når vigtigheden af en diagnostisk procedure vurderes.

Ved fjernelse af et epiduralkateter skal der, ud fra de generelle farmakokinetiske karakteristika, gå mindst to gange halveringstiden efter sidste administration af Rivaroxaban Orion, 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 dosis af Rivaroxaban Orion administreres. Hvis der forekommer traumatisk punktur, skal administration af Rivaroxaban Orion udskydes i 24 timer.

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

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

For at reducere potentiel blødningsrisiko forbundet med samtidig brug af Rivaroxaban Orion og neuraksial (epidural/spinal) anæstesi eller spinalpunktur skal Rivaroxaban Orions farmakokinetiske karakteristika overvejes.

Det er bedst at indsætte eller fjerne et epiduralkateter eller udføre lumbalpunktur, når den antikoagulerende virkning af Rivaroxaban Orion vurderes at være lav (se pkt. 5.2 i produktresuméet). Der skal gå mindst 18 timer efter sidste administration af Rivaroxaban Orion, før et epiduralkateter fjernes. Efter fjernelse af katetret skal der gå mindst 6 timer, før den næste dosis af Rivaroxaban Orion administreres. Hvis traumatisk punktur forekommer, skal administration af Rivaroxaban Orion udskydes i 24 timer.

- Forebyggelse af atherotrombotiske hændelser hos voksne patienter med koronararteriesygdom (CAD) eller symptomatisk perifer arteriesygdom (PAD) med høj risiko for iskæmiske hændelser
- Forebyggelse af atherotrombotiske hændelser hos voksne patienter efter et akut koronarsyndrom (AKS) med forhøjede hjertemarkører

Der er ingen klinisk erfaring med anvendelse af Rivaroxaban Orion 2,5 mg og antitrombotika i disse situationer. Trombocytaggregationshæmmere bør seponeres, som foreslået i fremstillernes ordinations-information.

For at reducere den potentielle blødningsrisiko ved neuraksial (epidural/spinal) anæstesi eller spinalpunktur hos patienter i behandling med Rivaroxaban Orion, bør den farmakokinetiske profil af Rivaroxaban Orion tages i betragtning. Det er bedst at indsætte eller fjerne et epiduralkateter eller udføre lumbalpunktur, når den antikoagulerende virkning af Rivaroxaban Orion 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.

SKIFT FRA VITAMIN K-ANTAGONISTER (VKA) TIL RIVAROXABAN ORION

Hos patienter i **forebyggende behandling for apopleksi og systemisk emboli** skal VKA-behandlingen seponeres, og Rivaroxaban Orion-behandlingen indledes, så snart **INR-værdien er $\leq 3,0$** .

Hos voksne patienter i behandling for **DVT, PE og forebyggelse af recidiv hos voksne, samt behandling af VTE og forebyggelse af recidiv** hos pædiatriske patienter skal VKA-behandlingen seponeres, og Rivaroxaban Orion-behandlingen indledes, så snart **INR-værdien $\leq 2,5$** .

INR-måling er ikke et pålideligt mål for Rivaroxaban Orions antikoagulerende aktivitet og bør derfor ikke benyttes til dette formål. Behandling med Rivaroxaban Orion alene kræver ikke rutinemæssig måling af antikoagulerende aktivitet.

SKIFT FRA RIVAROXABAN ORION TIL VITAMIN K-ANTAGONISTER (VKA)

Det er vigtigt at sikre tilstrækkelig antikoagulation men også at minimere risiko for blødning mens der skiftes behandling.

Voksne

Når der skiftes fra Rivaroxaban Orion til VKA, skal VKA gives sideløbende, indtil **INR $\geq 2,0$** . I de første to dage af skifteperioden skal standard-initialdosis af VKA benyttes, hvorefter VKA doseres ud fra INR-målinger.

INR-måling er ikke et pålideligt mål for Rivaroxaban Orions antikoagulerende aktivitet. I den periode, hvor patienten tager både Rivaroxaban Orion og VKA, **bør INR tidligst måles 24 timer efter den seneste dosis Rivaroxaban Orion, men før den næste dosis.** 24 timer efter seponering af

Rivaroxaban Orion er det atter muligt at foretage pålidelige INR-målinger, der reflekterer VKA-dosering.

Børn

Børn, som skifter fra Rivaroxaban Orion til VKA, skal fortsætte med Rivaroxaban Orion i 48 timer efter den første dosis af VKA. Efter 2 dages sideløbende administration skal der måles INR før den næste planlagte dosis af Rivaroxaban Orion. Det tilrådes at fortsætte sideløbende administration af Rivaroxaban Orion og VKA, indtil INR er $\geq 2,0$. 24 timer efter seponering af Rivaroxaban "Orion" er det atter muligt at foretage pålidelige INR-målinger, der reflekterer VKA-dosering.

SKIFT FRA PARENTERALE ANTIKOAGULANTIA TIL RIVAROXABAN ORION

Patienter der får parenteral behandling, som f.eks. lavmolekylær heparin (LMWH): Seponér parenteral behandling og påbegynd Rivaroxaban Orion 0-2 timer før det tidspunkt, hvor den næste dosis af det parenterale lægemiddel var planlagt.

Patienter der er i kontinuerlig parenteral behandling, som f.eks. ufraktioneret heparin: Begynd behandling med Rivaroxaban Orion, når parenteral behandling seponeres.

SKIFT FRA RIVAROXABAN ORION TIL PARENTERALE ANTIKOAGULANTIA

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

POPULATIONER MED POTENTIELT HØJERE BLØDNINGSRISIKO

Som alle andre antikoagulantia kan Rivaroxaban Orion øge risikoen for blødning.

Derfor er Rivaroxaban Orion 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 omfatte aktuel eller nylig gastrointestinal ulceration, tilstedeværelse af maligne neoplasmer med høj risiko for blødning, nylig hjerne- eller rygmærskade, nylig hjerne-, rygmærsk- eller øjenoperation, nylig intrakraniell blødning, øsofagusvaricer eller mistanke herom, arteriovenøse misdannelser, vaskulære aneurismer eller større intraspinal eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter.
- Modtager samtidig behandling med andre antikoagulantia, f.eks. ufraktioneret heparin (UFH), lavmolekylære hepariner (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 centralt vene- eller et arteriekateter.
- Har en leversygdom, som er forbundet med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, herunder Child-Pugh klasse B og C cirrosepatienter.

Udelukkende voksne

- Samtidig behandling af AKS med trombocythæmmende midler hos patienter med forudgående apopleksi eller transitorisk cerebral iskæmi (TCI).
- Samtidig behandling af CAD/PAD med ASA hos patienter med tidligere hæmoragisk eller lakunar apopleksi, eller enhver form for apopleksi inden for seneste måned.

Særlige populationer

Ældre population: Risikoen for blødning øges med alderen.

Flere undergrupper af patienter har øget blødningsrisiko og bør overvåges nøje for tegn og symptomer på blødningskomplikationer.

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

Patienter med nedsat nyrefunktion

Doseringsanbefalinger for patienter med moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min) eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 15-29 ml/min). Rivaroxaban Orion skal anvendes med forsigtighed hos patienter, der har kreatininclearance på 15-29 ml/min, og hos patienter med nedsat nyrefunktion*, der samtidig får andre lægemidler, som øger plasmakoncentrationen af rivaroxaban. Rivaroxaban Orion frarådes til patienter med kreatininclearance < 15 ml/min.

Dosisjustering er ikke nødvendig hos børn ≥ 1 år med let nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate 50-80 ml/min/1,73 m²). Rivaroxaban Orion bør ikke anvendes til børn ≥ 1 år med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (glomerulær filtrationsrate < 50 ml/min/1,73 m²).

* Moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min) for Rivaroxaban Orion 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): Rivaroxaban Orion frarådes.
- Der skal udvises forsigtighed hos patienter, som samtidig får lægemidler, der påvirker hæmostasen, f.eks. nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler (NSAID-præparater), ASA eller trombocythæmmere eller selektive serotoninreuptake-hæmmere (SSRI-præparater) og serotonin-/noradrenalinreuptake-hæmmere (SNRI-præparater).
- AKS-patienter og CAD/PAD-patienter: Patienter, der behandles med Rivaroxaban Orion og trombocythæmmende lægemidler må kun få samtidig behandling med NSAID-præparater, 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 højrisikopatienter (for patienter med nedsat nyrefunktion, se afsnittet ovenfor).

Interaktionsstudier er kun udført for voksne patienter. Omfanget af interaktioner hos den pædiatriske population er ukendt. Advarslerne ovenfor skal overvejes for den pædiatriske population.

Patienter med andre risikofaktorer for blødning

Som ved andre antitrombotika frarådes Rivaroxaban Orion 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.

Patienter med cancer

Patienter med malign sygdom kan samtidigt have højere risiko for blødning og trombose. Den individuelle fordel ved antitrombotisk behandling skal opvejes mod blødningsrisikoen hos patienter med aktiv cancer, afhængigt af tumorplacering, antineoplastisk behandling og sygdomsstadie. Tumorer i mave-tarm-kanalen eller det urogenitale system er blevet forbundet med en øget

blødningsrisiko under behandling med Rivaroxaban Orion.

Brug af Rivaroxaban Orion er kontraindiceret hos patienter med maligne neoplasmer og høj blødningsrisiko.

ANDRE KONTRAINDIKATIONER

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

OVERDOSERING

Begrænset absorption forventes at medføre en maksimal effekt uden yderligere stigning i den gennemsnitlige plasmakoncentration ved supratherapeutiske doser på 50 mg Rivaroxaban Orion 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.

BEHANDLING AF BLØDNINGSKOMPLIKATIONER

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

- Symptomatisk behandling, f.eks. mekanisk kompression, kirurgisk hæmostase, væskesubstitution.
- 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, 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 Rivaroxaban Orion.

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

KOAGULATIONSTEST

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

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 tromboplastintid (aPTT) og PT-beregnet INR. INR-testning er udviklet til måling af VKA-effekter og derfor ikke anvendelig til måling af Rivaroxaban Orions aktivitet.

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

Doseringsoversigt

INDIKATION ¹	DOSERING ¹	SÆRLIGE POPULATIONER ¹
Forebyggelse af apopleksi hos voksne patienter med ikke-valvulær atrieflimren ^a	Rivaroxaban Orion 20 mg én gang dagligt	Hos patienter med nedsat nyrefunktion; kreatininclearance 15-49 ml/min^b Rivaroxaban Orion 15 mg én gang dagligt PCI med indsat stent i maksimalt 12 måneder Rivaroxaban Orion 15 mg én gang dagligt plus en P2Y12-hæmmer (f.eks. clopidogrel) Patienter med PCI, indsat stent og nedsat nyrefunktion med kreatininclearance 30-49 ml/min^b Rivaroxaban Orion 10 mg én gang dagligt plus en P2Y12-hæmmer (f.eks. clopidogrel)
Behandling af DVT og PE ^c samt forebyggelse af recidiverende DVT og PE hos voksne	Behandling og forebyggelse af recidiv, dag 1-21 Rivaroxaban Orion 15 mg to gange dagligt Forebyggelse af recidiv fra dag 22 og fremefter Rivaroxaban Orion 20 mg én gang dagligt Forlænget forebyggelse af recidiv, fra måned 7 og fremefter Rivaroxaban Orion 10 mg én gang dagligt Forlænget forebyggelse af recidiv, fra måned 7 og fremefter Rivaroxaban Orion 20 mg én gang dagligt Hos patienter med høj risiko for recidiverende DVT eller PE f.eks.: Komplicerede komorbiditeter	Hos patienter med nedsat nyrefunktion; kreatininclearance 15-49 ml/min^b Behandling og forebyggelse af recidiv, dag 1-21 Rivaroxaban Orion 15 mg to gange dagligt Derefter Rivaroxaban Orion 15 mg én gang dagligt i stedet for Rivaroxaban Orion 20 mg én gang dagligt, hvis patientens blødningsrisiko udvejer risiko for recidiv. Når den anbefalede dosis er Rivaroxaban Orion 10 mg én gang dagligt er det ikke nødvendigt med dosisjustering.

INDIKATION ¹	DOSERING ¹	SÆRLIGE POPULATIONER ¹
	Recidiverende DVT eller PE under forlænget forebyggelsesbehandling med Rivaroxaban Orion 10 mg én gang dagligt	
Forebyggelse af VTE hos voksne patienter, der gennemgår planlagt hoftede- eller knæ- ledsalloplastik	Rivaroxaban Orion 10 mg én gang dagligt	
Forebyggelse af atherotrombotiske hændelser hos voksne patienter med CAD eller symptomatisk PAD med høj risiko for iskæmiske hændelser	Rivaroxaban Orion 2,5 mg to gange dagligt I kombination med acetylsalicylsyre 75-100 mg/dag	
Forebyggelse af atherotrombotiske hændelser hos voksne patienter efter AKS med forhøjede hjertemarkører	Rivaroxaban Orion 2,5 mg to gange dagligt I kombination med standard trombocyt-hæmmere (acetylsalicylsyre 75-100 mg/dag alene eller acetylsalicylsyre 75-100 mg/dag plus clopidogrel 75 mg/dag eller en daglig standarddosis af ticlopidin)	

Rivaroxaban Orion 15 mg og 20 mg skal tages sammen med mad¹.

Hvis patienten ikke er i stand til at synke hele tabletter, kan Rivaroxaban Orion knuses og blandes med vand eller æblemos umiddelbart før brug og administreres oralt.

^a Med en eller flere risikofaktorer, kongestiv hjerteinsufficiens, 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, når det gives samtidigt med andre lægemidler der øger plasmakoncentrationen af rivaroxaban.

^c Anbefales ikke som alternativ til ufraktioneret heparin til patienter med PE der er hæmodynamisk ustabile eller som kan få behov for trombolyse eller lungeembotektomi.

Note 1: Rivaroxaban Orion (rivaroxaban), produktresumé godkendt af Lægemiddelstyrelsen

AKS, akut koronarsyndrom; ASA, acetylsalicylsyre; CAD, koronararteriesygdom; hiv, human immundefekt virus; INR, international normalised ratio; NSAID, nonsteroidale antiinflammatoriske lægemidler; PAD, perifer arteriesygdom; VKA, vitamin K-antagonist; UFH, ufraktioneret heparin.