

# Forskriverveiledning for Rivaroxaban Zentiva (rivaroksaban)

Forskriverveiledningen gir anbefalinger for bruk av Rivaroxaban Zentiva for å minimere risikoen for blødning ved behandling med dette legemidlet. Forskriverveiledningen erstatter ikke den fullstendige forskrivningsinformasjonen i preparatomtalen (SPC) for Rivaroxaban Zentiva. Les også preparatomtalen (SPC) for Rivaroxaban Zentiva før forskrivning. Se oppdatert preparatomtale og opplæringsmateriell på [www.felleskatalogen.no](http://www.felleskatalogen.no).

## Pasientkort

Et pasientkort gis til hver enkelt pasient som får forskrevet Rivaroxaban Zentiva og følger med i pakningen. Følgene av antikoagulasjonsbehandling skal forklares, og viktigheten av etterlevelse (adherence), tegn på blødning og når lege må oppsøkes skal diskuteres med pasienten og omsorgspersoner.

Pasientkortet skal informere leger, inkludert tannleger, om pasientens antikoagulasjonsbehandling og skal inneholde kontaktinformasjon ved nødstilfeller.

Pasienten skal rådes til å alltid ha pasientkortet med seg og alltid vise det frem til helsepersonell.

## Doseringsanbefalinger

**Forebygging av slag og systemisk emboli hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer med én eller flere risikofaktorer, slik som kongestiv hjertesvikt, hypertensjon, alder  $\geq 75$  år, diabetes mellitus, tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall**

Den anbefalte dosen for forebygging av slag og systemisk emboli hos pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer er 20 mg én gang daglig.

### Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med moderat (kreatininclearance 30–49 ml/minutt) eller alvorlig (15–29 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon er anbefalt dose 15 mg én gang daglig. Rivaroxaban Zentiva skal brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig (kreatininclearance 15–29 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon og anbefales ikke hos pasienter med kreatininclearance  $< 15$  ml/minutt.

Rivaroxaban Zentiva bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon som samtidig tar andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av rivaroxaban.

### Pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer som gjennomgår PCI (perkutan koronarintervensjon) med innsetting av stent

Det er begrenset erfaring med en redusert dose på Rivaroxaban Zentiva 15 mg én gang daglig (eller Rivaroxaban Zentiva 10 mg én gang daglig for pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30–49 ml/minutt)) i tillegg til en P2Y<sub>12</sub>-hemmer i maksimalt 12 måneder til pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer som har behov for perorale antikoagulanter og som gjennomgår PCI med innsetting av stent.

### Pasienter som gjennomgår konvertering

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

Ved transøsofageal ekkokardiografi-veiledet konvertering hos pasienter som tidligere ikke er behandlet med antikoagulanter, skal behandling med Rivaroxaban Zentiva igangsettes minst 4 timer før konvertering for å sikre tilstrekkelig antikoagulering. For alle pasienter bør det før konvertering innhentes en bekreftelse på at Rivaroxaban Zentiva er tatt i henhold til forskrivning. Beslutning om initiering og varighet av behandling skal ta hensyn til gjeldende retningslinjer for antikoagulasjonsbehandling for pasienter som gjennomgår konvertering.

## Behandling av dyp venetrombose (DVT), lungeemboli (LE) og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne og barn

### Voksne

Ved behandlingsoppstart ved akutt DVT og LE (dag 1–21) administreres Rivaroxaban Zentiva 15 mg

to ganger daglig de 3 første ukene. Ved fortsatt behandling utover dag 21 administreres Rivaroxaban Zentiva 20 mg én gang daglig.

Når forlenget forebygging av tilbakevendende DVT og LE er indisert (etter fullføring av minst 6 måneders behandling for DVT eller LE), er anbefalt dose 10 mg én gang daglig. Hos pasienter hvor risikoen for tilbakevendende DVT eller LE er ansett som høy, f.eks. hos de med kompliserte komorbiditeter eller som har utviklet tilbakevendende DVT eller LE ved forlenget forebygging med Rivaroxaban Zentiva 10 mg én gang daglig, bør en dose på Rivaroxaban Zentiva 20 mg én gang daglig vurderes.

Rivaroxaban Zentiva 10 mg anbefales ikke de første 6 månedene ved behandling av DVT eller LE.

### Barn

Hos pediatriske pasienter fra 6 måneder til < 18 år bør Rivaroxaban Zentiva behandling, med den mest passende legemiddelformen, initieres etter  $\geq 5$  dager med innledende antikoagulantbehandling med parenterale hepariner. Dosering er basert på kroppsvekt.

Til barn og ungdom som veier  $\geq 30$  kg kan Rivaroxaban Zentiva tabletter (15 mg til barn 30–<50 kg, 20 mg til barn  $\geq 50$  kg) administreres én gang daglig. Dosering er basert på kroppsvekt.

### Anbefalt dose av Rivaroxaban Zentiva hos pediatriske pasienter < 18 år.

Legemiddelform	Kroppsvekt (kg)		Dose (mg)	Total daglig dose (mg)
	Min	Max	1 gang daglig	
Tabletter	30	< 50	15 mg	15 mg
	$\geq 50$		20 mg	20 mg

Barnets vekt skal overvåkes og dosen vurderes regelmessig. Dette er for å sikre at en terapeutisk dose opprettholdes.

### Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

#### Voksne

Pasienter med moderat (kreatininclearance 30–49 ml/minutt) eller alvorlig (15–29 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon som behandles for akutt DVT, akutt LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE bør behandles med 15 mg to ganger daglig i de første 3 ukene.

Deretter er den anbefalte dosen Rivaroxaban Zentiva 20 mg én gang daglig. En dosereduksjon fra 20 mg én gang daglig til 15 mg én gang daglig skal vurderes dersom pasientens antatte blødningsrisiko er høyere enn risikoen for tilbakevendende DVT og LE. Anbefalingen om bruk av 15 mg er basert på farmakokinetisk modellering og er ikke undersøkt ved disse kliniske forholdene. Rivaroxaban Zentiva skal brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig (kreatininclearance 15–29 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon og anbefales ikke hos pasienter med kreatininclearance < 15 ml/minutt. Når den anbefalte dosen er 10 mg én gang daglig (etter  $\geq 6$  måneders behandling), er ingen dosejustering av den anbefalte dosen nødvendig.

Rivaroxaban Zentiva skal brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon\* som samtidig tar andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av rivaroxaban.

#### Barn

Ingen dosejustering er nødvendig hos barn som er  $\geq 1$  år med lett nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate på 50–80 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup>), basert på data hos voksne og begrenset data hos pediatriske pasienter. Rivaroxaban Zentiva anbefales ikke hos barn som er  $\geq 1$  år med moderat eller

alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate på  $< 50$  ml/minutt/ $1,73\text{m}^2$ , fordi det ikke finnes noen tilgjengelige kliniske data. Hos barn  $< 1$  år skal estimering av serumkreatinin utføres i stedet for glomerulære filtrasjonshastighet (GFR). Rivaroxaban Zentiva anbefales ikke hos barn  $< 1$  år med serumkreatininresultater over 97,5-prosentil, da det ikke finnes tilgjengelige data.

## Behandlingsvarighet

### Voksne

Kort behandlingsvarighet ( $\geq 3$  måneder) bør vurderes hos pasienter med DVT/LE som fremkalles av alvorlige forbigående risikofaktorer (f.eks. nylig stor operasjon eller traume). Lengre behandlingsvarighet bør vurderes hos pasienter hvor DVT/LE ikke har sammenheng med alvorlige, forbigående risikofaktorer, DVT/LE uten utløsende faktorer eller en historie med tilbakevendende DVT/LE.

### Barn

#### Alle barn, bortsett fra de $< 2$ år med kateterrelatert trombose

Behandling med Rivaroxaban Zentiva bør fortsettes i minst 3 måneder. Behandling kan forlenges i opptil 12 måneder når det er klinisk nødvendig. Nytte-risikoforholdet ved fortsatt behandling etter 3 måneder bør vurderes på individuell basis og ta hensyn til risikoen for tilbakevendende trombose kontra potensiell blødningsrisiko.

#### Barn $< 2$ år med kateterrelatert trombose

Behandling med Rivaroxaban Zentiva bør fortsettes i minst 1 måned. Behandling kan forlenges i opptil 3 måneder når klinisk nødvendig. Nytte-risikoforholdet ved fortsatt behandling etter 1 måned bør vurderes på individuell basis og ta hensyn til risikoen for tilbakevendende trombose kontra potensiell blødningsrisiko.

## Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter med koronar arteriesykdom eller symptomatisk perifer arteriesykdom ved høy risiko for iskemiske hendelser

Den anbefalte dosen Rivaroxaban Zentiva er 2,5 mg to ganger daglig.

### Pasienter som tar Rivaroxaban Zentiva 2,5 mg to ganger daglig bør også ta en daglig dose med 75–100 mg acetylsalisylsyre (ASA).

Hos pasienter etter en vellykket revaskulariseringsprosedyre av nedre ekstremitetene (kirurgisk eller endovaskulært, inkludert hybridprosedyrer) på grunn av symptomatisk perifer arteriesykdom, skal behandling ikke startes før hemostase oppnås.

### Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30–49 ml/minutt). Rivaroxaban Zentiva skal brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15–29 ml/minutt) og anbefales ikke hos pasienter med kreatininclearance  $< 15$  ml/minutt.

Rivaroxaban Zentiva skal brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30–49 ml/minutt) som samtidig tar andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av rivaroksaban.

## Behandlingsvarighet

Behandlingens varighet bør bestemmes for hver enkelt pasient ut fra regelmessige vurderinger og bør ta i betraktning risikoen for trombotiske hendelser versus blødningsrisiko.

### Samtidig administrasjon med platehemmende behandling

Hos pasienter med en akutt trombotisk hendelse eller vaskulær prosedyre og behov for dobbel platehemmende behandling, bør fortsatt behandling med Rivaroxaban Zentiva 2,5 mg to ganger daglig vurderes avhengig av type hendelse eller prosedyre og platehemmende regime.

### Andre advarsler og forsiktighetsregler for pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom

Sikkerhet og effekt av Rivaroxaban Zentiva 2,5 mg to ganger daglig i kombinasjon med ASA er undersøkt hos pasienter som har koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom og høy risiko for iskemiske hendelser.

Hos pasienter etter nylig revaskulariseringsprosedyre av nedre ekstremitetene på grunn av symptomatisk perifer arteriesykdom, har sikkerhet og effekt av Rivaroxaban Zentiva 2,5 mg to ganger daglig blitt undersøkt i kombinasjon med det platehemmende midlet ASA alene eller ASA pluss kortvarig behandling med klopidogrel. Hvis det er nødvendig, bør dobbel platehemmende behandling med klopidogrel være kortvarig. Langvarig dobbel platehemmende behandling bør unngås.

Pasienter kunne i tillegg, etter nylig vellykket revaskulariseringsprosedyre av nedre ekstremitetene (kirurgisk eller endovaskulær, inkludert hybridprosedyrer) på grunn av symptomatisk perifer arteriesykdom, motta standard dose av klopidogrel én gang daglig i inntil 6 måneder.

Behandling i kombinasjon med andre platehemmende midler, f.eks. prasugrel eller tikagrelor er ikke undersøkt og anbefales ikke.

Samtidig behandling av koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom med Rivaroxaban Zentiva 2,5 mg to ganger daglig og ASA er kontraindisert hos pasienter med tidligere hemoragisk eller lakunært slag, eller ethvert slag i løpet av siste måned. Behandling med Rivaroxaban Zentiva 2,5 mg skal unngås hos pasienter med tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall (TIA) som mottar dobbel platehemmende behandling.

Rivaroxaban Zentiva bør brukes med forsiktighet sammen med ASA til pasienter med koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom:

- som er  $\geq 75$  år. Nytte risikoforholdet for behandlingen bør vurderes regelmessig for hver enkelt pasient.
- som har lav kroppsvekt ( $< 60$  kg).
- inkludert pasienter med koronar arteriesykdom som har alvorlig symptomatisk hjertesvikt. Studiedata tyder på at disse pasientene kan ha mindre nytte av behandling med Rivaroxaban Zentiva.

### Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter etter hendelser med akutt koronarsyndrom med forhøyede verdier av biomarkører for hjertet

Den anbefalte dosen er 2,5 mg to ganger daglig. Behandling bør startes opp så snart som mulig etter at hendelsen med akutt koronarsyndrom er stabilisert, men tidligst 24 timer etter ankomst på sykehuset og på det tidspunktet parenteral antikoaguleringsbehandling normalt seponeres.

**I tillegg til Rivaroxaban Zentiva 2,5 mg bør pasientene også ta en daglig dose med 75–100 mg acetylsalisylsyre (ASA), eller en daglig dose med 75–100 mg ASA i tillegg til enten en daglig dose på 75 mg klopidogrel eller en standard daglig dose med tiklopidin.**

### Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30–49 ml/minutt). Rivaroxaban Zentiva skal brukes med forsiktighet hos pasienter med alvorlig

nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 15–29 ml/minutt) og anbefales ikke hos pasienter med kreatininclearance < 15 ml/minutt.

Rivaroxaban Zentiva skal brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30–49 ml/minutt) som samtidig tar andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av rivaroxaban.

### Behandlingsvarighet

Behandling bør evalueres regelmessig hos hver enkelt pasient, der risiko for iskemiske hendelser veies opp mot blødningsrisiko. Forlengelse av behandling utover 12 måneder skal tilpasses hver enkelt pasient da erfaring inntil 24 måneder er begrenset.

### Samtidig administrasjon med platehemmende behandling

Hos pasienter med en akutt trombotisk hendelse eller vaskulær prosedyre og behov for dobbel platehemmende behandling, bør fortsatt behandling med Rivaroxaban Zentiva 2,5 mg to ganger daglig vurderes avhengig av type hendelse eller prosedyre og platehemmende regime.

### Andre advarsler og forsiktighetsregler for pasienter med akutt koronarsyndrom

Sikkerhet og effekt av Rivaroxaban Zentiva 2,5 mg to ganger daglig er undersøkt i kombinasjon med de platehemmende midlene ASA alene eller ASA pluss klopidogrel/tiklopidin hos pasienter med nylig akutt koronarsyndrom.

Behandling i kombinasjon med andre platehemmende midler, f.eks. prasugrel eller tikagrelor er ikke undersøkt og anbefales ikke.

Rivaroxaban Zentiva bør brukes med forsiktighet sammen med ASA, eller sammen med ASA samt klopidogrel eller tiklopidin til pasienter med akutt koronarsyndrom:

- som er  $\geq 75$  år. Nytte risikoforholdet for behandlingen bør vurderes regelmessig for hver enkelt pasient.
- som har lav kroppsvekt (< 60 kg).

Samtidig behandling av akutt koronarsyndrom med Rivaroxaban Zentiva og antiblodplatebehandling er kontraindisert hos pasienter med tidligere slag eller et forbigående iskemisk anfall (TIA).

### Forebygging av venøs tromboembolisme (VTE) hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi

Den anbefalte dosen er Rivaroxaban Zentiva 10 mg oralt én gang daglig. Initialdosen skal gis 6 til 10 timer etter det kirurgiske inngrepet, forutsatt at hemostase er etablert.

### Behandlingsvarighet

Behandlingens varighet bestemmes av pasientens individuelle risiko for venøs tromboembolisme avhengig av type ortopedisk inngrep som er utført.

- For pasienter som gjennomgår større hofteleddskirurgi, bør behandlingen vare i 5 uker.
- For pasienter som gjennomgår større kneleddskirurgi, bør behandlingen vare i 2 uker.

## Oralt inntak

Rivaroxaban Zentiva 2,5 mg og 10 mg tabletter kan tas med eller uten mat.

**Rivaroxaban Zentiva 15 mg og 20 mg tabletter skal tas sammen med mat for å sikre stabilt opptak av Rivaroxaban Zentiva.**

### Voksne

Til pasienter som ikke kan svelge hele tabletter kan Rivaroxaban Zentiva-tabletten knuses og blandes med vann eller eplepuré umiddelbart før bruk og administreres oralt. Umiddelbart etter administrering av knuste Rivaroxaban Zentiva filmdrasjerte tabletter 15 mg eller 20 mg bør mat inntas.

Den knuste Rivaroxaban Zentiva-tabletten kan også gis via magesonde etter at man har forsikret seg om at magesonden er riktig plassert. Den knuste tabletten bør administreres med en liten mengde vann via en magesonde som etterpå bør skylles med vann. Umiddelbart etter administrering av knuste Rivaroxaban Zentiva filmdrasjerte tabletter 15 mg eller 20 mg bør enteral føde tilføres.

### Barn

Til barn som veier minst 30 kg og som ikke kan svelge hele tabletter bør Rivaroxaban Zentiva granulater til mikstur, suspensjon brukes. Hvis rivaroxaban granulater til mikstur, suspensjon ikke er umiddelbart tilgjengelig ved forskrivning av rivaroxaban 15 mg og 20 mg, kan disse dosene gis ved å knuse 15 mg eller 20 mg tabletter og blande dette med vann eller eplepuré umiddelbart før bruk og administrere dette oralt.

Den knuste Rivaroxaban Zentiva-tabletten kan gis via en nasogastrisk sonde eller magesonde. Gastrisk plassering av sonden skal bekreftes før administrering av Rivaroxaban Zentiva. Administrering av Rivaroxaban Zentiva distalt for magen skal unngås.

## Pasienter med kunstige klaffer

Behandling med Rivaroxaban Zentiva er ikke anbefalt hos pasienter med kunstige hjerteklaffer.

## Perioperativ håndtering

Dersom det er behov for en invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep bør, dersom dette er mulig og basert på en klinisk vurdering av legen, behandlingen med:

- Rivaroxaban Zentiva 10/15/20 mg tabletter avbrytes minst 24 timer før inngrepet.
- Rivaroxaban Zentiva 2,5 mg avbrytes minst 12 timer før inngrepet.

Dersom inngrepet ikke kan utsettes, skal økt blødningsrisiko vurderes mot behovet for rask utførelse av inngrepet.

Rivaroxaban Zentiva bør gjenopptas så snart som mulig etter invasiv prosedyre eller kirurgisk inngrep, dersom den kliniske situasjonen tillater dette og tilstrekkelig hemostase er etablert.

## Spinal-/epiduralanestesi eller -punksjon

Når nevroaksial anestesi (spinal-/epiduralanestesi) eller spinal-/epiduralpunksjon brukes, har pasienter som behandles med antitrombotiske midler til forebygging av tromboemboliske komplikasjoner, risiko for å utvikle epiduralt eller spinalt hematom som kan føre til langvarig eller permanent lammelse. Risikoen for slike hendelser kan øke ved postoperativ bruk av inneliggende epiduralkatetre eller samtidig bruk av legemidler som påvirker hemostasen. Risikoen kan også øke ved traumatisk eller gjentatt epidural- eller spinalpunksjon. Pasientene må overvåkes hyppig med tanke på tegn og symptomer på nedsatt nevrologisk funksjon (f.eks. nummenhet eller svakhet i bena, tarm- eller blæredysfunksjon). Ved nevrologisk utfall er rask diagnostisering og behandling nødvendig. Før nevroaksial intervensjon må legen veie de potensielle fordelene opp mot risiko hos antikoagulerende pasienter og hos pasienter som skal antikoaguleres for tromboseprofylakse.

## **Spesifikke anbefalinger for hver indikasjon:**

### **Forebygging av slag og systemisk emboli hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer**

### **Behandling av DVT, LE og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne pasienter**

### **Behandling av VTE og forebygging av tilbakevendende VTE hos barn**

Det er ingen klinisk erfaring med bruk av Rivaroxaban Zentiva 15 og 20 mg tabletter hos voksne eller med bruk av Rivaroxaban Zentiva hos barn i slike situasjoner. For å redusere mulig risiko for blødninger som er forbundet med samtidig bruk av Rivaroxaban Zentiva og nevroaksial anestesi (epidural/spinal) eller spinalpunksjon, bør det tas hensyn til den farmakokinetiske profilen for Rivaroxaban Zentiva. Innsetting og uttak av et epiduralkateter eller lumbalpunksjon utføres helst når antikoagulanteffekten for Rivaroxaban Zentiva er beregnet å være lav. Det eksakte tidspunktet for å oppnå en tilstrekkelig lav antikoagulanteffekt hos hver enkelt pasient er imidlertid ukjent og bør veies opp mot hvor mye den diagnostiske prosedyren haster.

Basert på den generelle PK-karakteristikken ved minst  $2 \times$  halveringstiden, bør det gå minst 18 timer etter siste administrering av Rivaroxaban Zentiva hos ung, voksne pasienter og 26 timer hos eldre pasienter før et epiduralkateter fjernes (se pkt. 5.2 i preparatomtalen). Etter at kateteret er fjernet, bør det gå minst 6 timer før administrering av den neste dosen med Rivaroxaban Zentiva. Ved traumatisk punksjon må administrering av Rivaroxaban Zentiva utsettes i 24 timer.

Det finnes ingen tilgjengelige data om timing av innsetting eller fjerning av nevroaksialt kateter hos barn som er under behandling med Rivaroxaban Zentiva. I slike tilfeller skal Rivaroxaban Zentiva seponeres og en kortvirkende parenteral antikoagulant vurderes.

### **Forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv hofte- eller kneprotesekirurgi**

For å redusere mulig risiko for blødninger som er forbundet med samtidig bruk av Rivaroxaban Zentiva og nevroaksial anestesi (epidural/spinal) eller spinalpunksjon, bør det tas hensyn til den farmakokinetiske profilen for Rivaroxaban Zentiva.

Innsetting og uttak av et epiduralkateter eller lumbalpunksjon utføres helst når antikoagulanteffekten for Rivaroxaban Zentiva er beregnet å være lav (se pkt. 5.2 i preparatomtalen).

Det bør gå minst 18 timer etter siste administrering av Rivaroxaban Zentiva før et epiduralkateter fjernes. Etter at kateteret er fjernet, bør det gå minst 6 timer før administrering av den neste dosen med Rivaroxaban Zentiva.

Ved traumatisk punksjon må administrering av Rivaroxaban Zentiva utsettes i 24 timer.

### **Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter med koronar arteriesykdom eller symptomatisk perifer arteriesykdom ved høy risiko for iskemiske hendelser**

### **Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter etter hendelser med akutt koronarsyndrom med forhøyede verdier av biomarkører for hjertet**

Det er ingen klinisk erfaring med bruk av Rivaroxaban Zentiva 2,5 mg og platehemmende midler i slike situasjoner. Blodplateaggregasjonshemmere skal seponeres som anbefalt i preparatomtalene.

For å redusere mulig risiko for blødninger som er forbundet med samtidig bruk av Rivaroxaban Zentiva og nevroaksial anestesi (epidural/spinal) eller spinalpunksjon, bør det tas hensyn til den farmakokinetiske profilen for Rivaroxaban Zentiva.

Innsetting og uttak av et epiduralkateter eller lumbalpunksjon utføres helst når antikoagulanteffekten for Rivaroxaban Zentiva er beregnet å være lav (se pkt. 5.2 i preparatomtalen). Det eksakte tidspunktet for å oppnå en tilstrekkelig lav antikoagulanteffekt hos hver enkelt pasient er imidlertid ukjent.

## Overgang fra vitamin K-antagonister (VKA) til Rivaroxaban Zentiva

Ved forebyggende behandling av slag og systemisk emboli bør VKA-behandling seponeres og behandling med Rivaroxaban Zentiva initieres når **INR er  $\leq 3,0$** .

Ved behandling av **DVT, LE og forebyggende behandling av tilbakevendende DVT og LE** bør VKA-behandling seponeres og behandling med Rivaroxaban Zentiva initieres når **INR er  $\leq 2,5$** .

**Måling av INR er ikke egnet til å måle antikoagulerende aktivitet for Rivaroxaban Zentiva** og bør derfor ikke brukes til dette formålet. Behandling med Rivaroxaban Zentiva alene krever ikke rutinemessig overvåking av koagulasjon.

## Overgang fra Rivaroxaban Zentiva til VKA

Ved overgang fra Rivaroxaban Zentiva til VKA kan utilstrekkelig antikoagulering oppstå. Vedvarende tilstrekkelig antikoagulering bør sikres ved enhver overføring til en alternativ antikoagulant. Merk at Rivaroxaban Zentiva kan bidra til økt INR.

### Voksne og barn

Ved overgang til VKA bør Rivaroxaban Zentiva og VKA gis samtidig inntil **INR når  $\geq 2,0$** . I de første 2 dagene av overgangsperioden bør standard initiell VKA-dosering benyttes, etterfulgt av VKA-dosering i henhold til INR-testing.

**Måling av INR er ikke egnet til å måle antikoagulerende aktivitet for Rivaroxaban Zentiva.** Mens pasientene bruker både Rivaroxaban Zentiva og VKA **bør INR ikke testes tidligere enn 24 timer etter forrige dose, men før neste dose med Rivaroxaban Zentiva.** Så snart Rivaroxaban Zentiva er seponert vil INR-verdier målt minst 24 timer etter siste dose gi et riktig bilde av VKA-doseringen.

### Barn

Barn som bytter behandling fra Rivaroxaban Zentiva til VKA må fortsette med Rivaroxaban Zentiva i 48 timer etter første dose med VKA. Etter 2 dager med samtidig administrering, skal det innhentes en INR før neste planlagte dose av Rivaroxaban Zentiva. Det anbefales at samtidig administrering av Rivaroxaban Zentiva og VKA opphører når INR er  $\leq 2,0$ .

## Overgang fra parenterale antikoagulanter til Rivaroxaban Zentiva

- Pasienter som får et parenteralt legemiddel med en fast doseringsplan slik som lavmolekylært heparin: Det parenterale legemidlet seponeres og Rivaroxaban Zentiva gis 0–2 timer før neste planlagte administrering av det parenterale legemidlet.
- Pasienter som får et kontinuerlig administrert parenteralt legemiddel slik som intravenøs ufraksjonert heparin: Rivaroxaban Zentiva gis på tidspunktet for seponering.

## Overgang fra Rivaroxaban Zentiva til parenterale antikoagulanter

Den første dosen med parenteral antikoagulant bør gis i stedet for neste dose med Rivaroxaban Zentiva på det samme tidspunktet.

## Populasjoner med potensielt høyere blødningsrisiko

Som andre antikoagulanter, kan Rivaroxaban Zentiva gi økt risiko for blødning.

### Rivaroxaban Zentiva er derfor kontraindisert hos pasienter:

- med aktiv klinisk signifikant blødning.
- med en lesjon eller tilstand dersom dette anses å være en betydelig risiko for alvorlig blødning. Dette kan omfatte nåværende eller nylig gastrointestinal ulcussykdom, eksisterende ondartede svulster med høy risiko for blødning, nylig skade i hjerne eller ryggrad, nylig kirurgisk inngrep i hjerne, ryggrad eller øyeregion, nylig intrakraniell blødning, kjente eller mistenkte øsofagusvaricer, arteriovenøse misdannelser eller vaskulære aneurismer eller større intraspinal eller intracerebrale vaskulære abnormaliteter.
- som får samtidig behandling med en annen antikoagulant, f.eks. ufraksjonert heparin, lavmolekylære hepariner (enoksaparin, dalteparin etc.), heparinderivater (fondaparinux etc.), orale antikoagulanter (warfarin, dabigatraneteksilat, apixaban etc.), unntatt ved bytte av behandling til eller fra Rivaroxaban Zentiva eller når ufraksjonert heparin administreres i doser som er nødvendig for å holde sentralt vene- eller arteriekateter åpent.
- med leversykdom assosiert med koagulopati og klinisk relevant blødningsrisiko, inkludert cirrhosepasienter med Child Pugh B og C.

Eldre: Risikoen for blødninger øker med alderen.

Flere undergrupper av pasienter har økt blødningsrisiko og må overvåkes nøye med tanke på tegn og symptomer på blødningskomplikasjoner.

Avgjørelsen om disse pasientene skal få behandling skal tas etter vurdering av nytte av behandlingen mot risiko for blødning.

### Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

For voksne: Se "Doseringsanbefalinger" for pasienter med moderat (kreatininclearance 30–49 ml/minutt) eller alvorlig (kreatininclearance 15–29 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon. Rivaroxaban Zentiva skal brukes med forsiktighet hos pasienter med kreatininclearance 15–29 ml/minutt og hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon\* som samtidig tar andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av rivaroxaban. Bruk av Rivaroxaban Zentiva er ikke anbefalt hos pasienter med kreatininclearance < 15 ml/minutt.

\*Med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30–49 ml/minutt) til Rivaroxaban Zentiva 2,5 mg og 10 mg.

For barn som er  $\geq 1$  år med lett nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate på 50–80 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup>) er ingen dosejustering nødvendig. Rivaroxaban Zentiva anbefales ikke hos barn  $\geq 1$  år med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (glomerulær filtrasjonsrate på < 50 ml/minutt/1,73 m<sup>2</sup>).

### Pasienter som tar visse andre legemidler samtidig

- Systemiske azolantimykotika (slik som ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol og posakonazol) eller HIV-proteasehemmere (f.eks. ritonavir): Samtidig bruk av Rivaroxaban Zentiva anbefales ikke
- Det skal utvises forsiktighet hos pasienter som samtidig tar legemidler som påvirker hemostasen, slik som NSAIDs, acetylsalisylsyre og blodplateaggregasjonshemmere eller selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) og serotonin-noradrenalinreopptakshemmere (SNRI).

- Pasienter med akutt koronarsyndrom og koronar arteriesykdom/perifer arteriesykdom: Pasienter behandlet med Rivaroxaban Zentiva og platehemmende midler bør kun få samtidig behandling med NSAIDs dersom nytten er større enn risikoen for blødninger.
- Interaksjonen med erytromycin, klaritromycin eller flukonazol er sannsynligvis ikke klinisk relevant hos de fleste pasientene, men kan potensielt ha betydning hos pasienter med høy risiko (for pasienter med nedsatt nyrefunksjon, se ovenfor).

Interaksjonsstudier er kun utført hos voksne. Omfanget av interaksjoner hos den pediatriske populasjonen er ikke kjent. Advarslene overfor må også tas i betraktning for den pediatriske populasjonen.

### Pasienter med andre risikofaktorer for blødning

Som med andre antitrombotiske midler, er Rivaroxaban Zentiva ikke anbefalt hos pasienter med økt blødningsrisiko slik som:

- kongenitale eller ervervede blødningsforstyrrelser
- ukontrollert, alvorlig arteriell hypertensjon
- annen gastrointestinal sykdom utenom aktiv ulcerasjon som potensielt kan føre til blødningskomplikasjoner (f.eks. inflammatorisk tarmsykdom, øsofagitt, gastritt og gastroøsofageal reflukssykdom)
- vaskulær retinopati
- bronkiektasi eller tidligere blødninger i lungene

### Pasienter med kreft

Pasienter med malign sykdom kan ha høyere risiko for blødning og trombose samtidig. Den individuelle fordelene ved antitrombotisk behandling må veies opp mot risikoen for blødning hos pasienter med aktiv kreft, avhengig av tumorposisjon, antineoplastisk behandling og sykdomsstadium. Tumorer som befinner seg i mage tarm kanalen eller det urogenitale systemet, har blitt assosiert med en økt risiko for blødning under behandling med Rivaroxaban Zentiva.

Bruken av Rivaroxaban Zentiva er kontraindisert hos pasienter med maligne neoplasmer ved høy risiko for blødning (se mer over).

## Andre kontraindikasjoner

Rivaroxaban Zentiva er kontraindisert ved overfølsomhet overfor virkestoffet eller noen av hjelpestoffene.

## Overdosering

Pga. begrenset absorpsjon forventes maksimal effekt og ingen ytterligere økning i gjennomsnittlig plasmaeksposering ved supratherapeutiske doser på 50 mg Rivaroxaban Zentiva eller høyere hos voksne. Det finnes imidlertid ingen tilgjengelige data ved supratherapeutiske doser hos barn. En reduksjon i den relative biotilgjengeligheten for økende doser (i mg/kg kroppsvekt) ble funnet hos barn, noe som antyder absorpsjonsbegrensninger for høyere doser, også ved inntak sammen med mat.

Et spesifikt reverseringsmiddel (andeksanet alfa) som motvirker rivaroxabans farmakodynamiske effekter er tilgjengelig (se preparatomtalen for andeksanet alfa). Denne effekten er imidlertid ikke fastslått hos barn.

Bruk av medisinsk kull for å redusere absorpsjonen ved overdosering kan overveies.

**Dersom en blødningskomplikasjon oppstår hos en pasient som får Rivaroxaban Zentiva, skal neste administrering av Rivaroxaban Zentiva utsettes eller behandlingen seponeres, etter behov. Behandling skal tilpasses individuelt i henhold til alvorlighetsgrad og lokalisering av blødningen. Dette kan omfatte:**

- Symptomatisk behandling slik som mekanisk kompresjon, kirurgiske prosedyrer, væskebehandling
- Hemodynamisk støtte, blodprodukter eller blodplater
- Hvis blødninger ikke kan kontrolleres med tiltakene nevnt over bør enten administrering av et spesifikt reverseringsmiddel for faktor Xa-hemmere (andeksanet alfa), eller en reverserende prokoagulant, som f.eks. protrombinkomplekskonsentratet (PCC), aktivert protrombinkomplekskonsentratet (APCC) eller rekombinant faktor VIIa (r-FVIIa), vurderes. Det foreligger imidlertid per i dag svært begrenset klinisk erfaring med bruk av disse legemidlene hos voksne og barn som får Rivaroxaban Zentiva. Anbefalingen baseres også på begrensede prekliniske data. Gjentatt dosering av rekombinant faktor VIIa skal vurderes og titreres avhengig av forbedringer i blødningsstatus.

På grunn av den høye plasmaproteinbindingen er Rivaroxaban Zentiva antagelig ikke dialyserbart.

## Koagulasjonstesting

Rivaroxaban Zentiva krever ikke rutinemessig overvåking av antikoagulasjonseffekt. Måling av Rivaroxaban Zentiva-nivåer kan imidlertid være nyttige i unntakstilfeller der kunnskap om Rivaroxaban Zentiva-eksponering kan være til hjelp ved kliniske avgjørelser, f.eks. ved overdosering og hastekirurgi.

Anti-faktor Xa-tester med Rivaroxaban Zentiva-spesifikke kalibratorer for måling av rivaroksabannivåer er kommersielt tilgjengelig. Dersom klinisk indisert kan hemostatisk status også vurderes ved protrombintid (PT) ved bruk av Neoplastin reagens slik det er beskrevet i preparatomtalen.

Følgende koagulasjonstester kan gi forhøyede verdier: PT, aktivert partiell tromboplastintid (aPTT) og PT-basert INR (international normalized ratio).

INR-testing ble utviklet for å måle effekten av VKA og er ikke egnet til å måle antikoagulasjonsvirkning av Rivaroxaban Zentiva. INR kan brukes ved overgang fra Rivaroxaban Zentiva til VKA som beskrevet ovenfor

## Oversikt over dosering hos voksne\*

Indikasjon <sup>1</sup>	Dosering <sup>1</sup>	Spesielle pasientgrupper <sup>1</sup>
<p>Forebygging av slag hos voksne pasienter med ikke-klaffeassosiert atrieflimmer<sup>a</sup></p>	<p> <b>Rivaroxaban Zentiva 20 mg én gang daglig</b></p>	<p>Pasienter med nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance 15-49 ml/min<sup>b</sup></p> <p> <b>Rivaroxaban Zentiva 15 mg én gang daglig</b></p> <p>PCI med innsatt stent i maksimalt 12 måneder</p> <p> <b>Rivaroxaban Zentiva 15 mg én gang daglig</b> I tillegg til en P2Y<sub>12</sub> hemmer (f.eks. klopido­grel)</p> <p>PCI med innsatt stent</p> <p>Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance 30-49 ml/min<sup>b</sup></p> <p><b>Rivaroxaban Zentiva 10 mg én gang daglig</b> I tillegg til en P2Y<sub>12</sub> hemmer (f.eks. klopido­grel)</p>
<p>Behandling av dyp venetrombose (DVT) og lungeemboli (LE), og forebygging av tilbakevendende DVT og LE hos voksne pasienter</p>	<p><b>Behandling og forebygging av tilbakefall, dag 1-21:</b></p> <p> <b>Rivaroxaban Zentiva 15 mg to ganger daglig</b></p> <p><b>Forebygging av tilbakefall, fra dag 22:</b></p> <p> <b>Rivaroxaban Zentiva 20 mg én gang daglig</b></p> <p><b>Forlenget forebygging av tilbakefall, fra måned 7:</b></p> <p><b>Rivaroxaban Zentiva 10 mg én gang daglig</b></p> <p><b>Forlenget forebygging av tilbakefall, fra måned 7:</b></p> <p><b>Rivaroxaban Zentiva 20 mg én gang daglig</b> hos pasienter med høy risiko for tilbakevendende DVT eller LE, slik som ved:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Kompliserte komorbiditeter</li> <li>- Tilbakevendende DVT/LE ved forlenget forebygging med 10 mg én gang daglig</li> </ul>	<p><u>Pasienter med nedsatt nyrefunksjon med kreatininclearance 15-49 ml/min<sup>b</sup></u></p> <p><b>Behandling og forebygging av tilbakefall, dag 1-21:</b></p> <p> <b>Rivaroxaban Zentiva 15 mg to ganger daglig</b></p> <p>Deretter  <b>Rivaroxaban Zentiva 15 mg én gang daglig</b> i stedet for Rivaroxaban Zentiva 20 mg én gang daglig dersom pasientens antatte blødningsrisiko er høyere enn risikoen for tilbakevendende DVT og LE.</p> <p>Når den anbefalte dosen er Rivaroxaban Zentiva 10 mg én gang daglig, er ingen dosejustering nødvendig.</p>

Indikasjon <sup>1</sup>	Dosering <sup>1</sup>	Spesielle pasientgrupper <sup>1</sup>
Forebygging av VTE hos voksne pasienter som gjennomgår elektiv <b>hofte- eller kneprotesekirurgi</b>	<b>Rivaroxaban Zentiva 10 mg én gang daglig</b>	
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter med <b>koronar arteriesykdom</b> eller <b>symptomatisk perifer arteriesykdom</b> ved høy risiko for iskemiske hendelser	<b>Rivaroxaban Zentiva 2,5 mg to ganger daglig i kombinasjon med ASA 75-100 mg/dag</b>	
Forebygging av aterotrombotiske hendelser hos voksne pasienter <b>etter akutt koronarsyndrom</b> med forhøyede verdier av biomarkører for hjertet	<b>Rivaroxaban Zentiva 2,5 mg to ganger daglig administrert sammen med standard platehemmende behandling</b> (enten acetylsalisylsyre 75–100 mg/ dag alene, eller med acetylsalisylsyre 75–100 mg/dag samt klopidogrel 75 mg/ dag eller en standarddose tiklopidin)	

### **Rivaroxaban Zentiva 15 mg og 20 mg bør TAS MED MAT<sup>1</sup>**

Til pasienter som ikke kan svelge hele tabletter, kan Rivaroxaban Zentiva-tabletten knuses og blandes med vann eller eplepuré umiddelbart før bruk og administreres oralt.

\* For dosering ved behandling av venøs tromboembolisme (VTE) og forebygging av tilbakevendende VTE hos pediatriiske pasienter, se tabell med Rivaroxaban Zentiva doseringsskjema basert på kroppsvekt hos barn på side 5.

<sup>a</sup> Med en eller flere risikofaktorer, slik som kongestiv hjertesvikt, hypertoni, alder  $\geq 75$  år, diabetes mellitus, tidligere slag eller forbigående iskemisk anfall.

<sup>b</sup> Brukes med forsiktighet hos pasienter med kreatininclearance 15–29 ml/minutt og hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon som samtidig tar andre legemidler som øker plasmakonsentrasjonen av rivaroxaban.

<sup>c</sup> Ikke anbefalt som et alternativ til ufraksjonert heparin hos pasienter med lungeemboli som er hemodynamisk ustabile eller som kan få trombolyse eller lungeembolektomi.