

ВОДИЧ ЗА ЛЕКАРЕ

Rufixalo (rivaroksaban)

САЖЕТАК ВАЖНИХ РИЗИКА И ПРЕПОРУКА ЗА ЊИХОВУ ПРЕВЕНЦИЈУ И/ИЛИ МИНИМИЗАЦИЈУ

- Детаљи о популацијама које могу бити под већим ризиком од крварења
- Препоруке за смањење дозе у ризичним популацијама
- Смернице у вези са преласком са терапије ривароксабаном и на терапију ривароксабаном
- Потреба да се таблете од 15 mg и 20 mg узимају са храном
- Терапија предозирања
- Примена тестова коагулације и њихово тумачење
- Потреба да се свим пацијентима објасни:
 - о Знаци и симптоми крварења и када треба потражити медицинску помоћ
 - о Важност придржавања терапије
 - о Потреба за узимањем таблета од 15 mg и 20 mg са храном
 - о Неопходност да са собом увек носе Картицу са упозорењима за пацијента која се налази у сваком паковању лека
 - о Потреба да обавесте здравствене раднике да узимају ривароксабан ако морају на хируршку интервенцију или инвазивну процедуру

Садржај

Водич за лекаре	5
Картица са упозорењима за пацијента	5
Препоруке за дозирање	6
Превенција можданог удара и системске емболије код одраслих пацијената са невалвуларном атријалном фибрилацијом	6
Пацијенти са оштећењем функције бубрега	6
Трајање терапије	6
Пропуштена доза	6
Пацијенти са невалвуларном атријалном фибрилацијом који се подвргавају перкутаној коронарној интервенцији (PCI енгл. <i>percutaneous coronary intervention</i>) са уградњом стента	6
Пацијенти који се подвргавају кардиоверзији	7
Терапија тромбозе дубоких вена (ТДВ) и плућне емболије (ПЕ) и превенција рекурентне ТДВ и ПЕ код одраслих пацијената	8
Пацијенти са оштећењем функције бубрега	8
Трајање терапије	9
Пропуштена доза	9
Превенција атеротромботских догађаја код одраслих пацијената који имају болест коронарних артерија (БКА) или симптоматску болест периферних артерија (БПА) са високим ризиком од исхемијских догађаја	10
Пацијенти са оштећењем функције бубрега	10
Трајање терапије	10
Истовремена примена са антитромбоцитном терапијом	10
Посебна упозорења и мере опреза при употреби код пацијената са БКА/БПА	10
Пропуштена доза	11
Превенција атеротромботских догађаја код одраслих пацијената после акутног коронарног синдрома (АКС) са повећаним вредностима срчаних маркера	12
Пацијенти са оштећењем функције бубрега	12
Трајање терапије	12
Истовремена примена са антитромбоцитном терапијом	12
Остала упозорења и мере опреза код пацијената са акутним коронарним синдромом	13
Пропуштена доза	13
Превенција венске тромбоемболије (ВТЕ) код одраслих пацијената који се подвргавају елективном хируршком захвату замене кука или колена	14
Трајање терапије	14
Пропуштена доза	14

Орална примена.....	15
Узимање лека током оперативног захвата.....	15
Спинална/епидурална анестезија или пункција	15
Прелазак пацијената са антагониста витамина К (ВКА) на ривароксабан	17
Прелазак пацијената са ривароксабана на ВКА	17
Прелазак пацијената са парентералних антикоагуланаса на ривароксабан.....	18
Прелазак пацијената са ривароксабана на парентералне антикоагулансе	18
Пацијенти са потенцијално већим ризиком од крварења.....	19
Остале контраиндикације	21
Предозирање	21
Тестови коагулације.....	21
Преглед дозирања.....	22
Пријављивање нежељених дејстава.....	24

Водич за лекаре

Овај Водич представља део едукативног материјала чија је сврха додатна минимизација и превенција ризика од крварења повезаног са применом лека Rufixalo (ривароксабан).

Водич је одобрила Агенција за лекове и медицинска средства Србије (АЛИМС).

Информације дате у овом водичу не замењују оне наведене у Сажетку карактеристика лека.

Пре прописивања лека Rufixalo, молимо Вас да прочитате Сажетак карактеристика лека.

Овај едукативни материјал можете пронаћи на сајту CInMED-а у делу Фармаковигиланца/Мере минимизације ризика/Едукативни материјал за здравствене раднике.

Картица са упозорењима за пацијента

Сваки пацијент коме је прописан лек Rufixalo добиће **Картицу са упозорењима за пацијента**, која се налази у сваком паковању лека.

Сваком пацијенту или неговатељу треба објаснити могуће последице антикоагулантне терапије и важност придржавања терапије, знакове крварења и када треба потражити медицинску помоћ.

Картица са упозорењима за пацијента је намењена да обавести лекаре и стоматологе о антикоагулантној терапији коју пацијент користи и садржи контакт информације за хитне случајеве. Пацијент мора добити инструкције да Картицу са упозорењима увек носи са собом и да је покаже сваком здравственом раднику који га лечи.

Препоруке за дозирање

Превенција možданог удара и системске емболије код одраслих пацијената са невалвуларном атријалном фибрилацијом

Препоручена доза за превенцију možданог удара и системске емболије код пацијената са невалвуларном атријалном фибрилацијом је 20 mg једном дневно.

ШЕМА ДОЗИРАЊА

Континуирана терапија

Rufixalo 20 mg једном дневно*

Узети са храном

* За препоручену шему дозирања код пацијената са атријалном фибрилацијом и умереним или тешким оштећењем функције бубрега, видети текст у наставку.

Пацијенти са оштећењем функције бубрега

Код пацијената са умерено (клиренс креатинина 30-49 mL/min) или тешко (клиренс креатинина 15-29 mL/min) оштећеном функцијом бубрега, препоручена доза је 15 mg једном дневно. Ривароксабан треба примењивати уз опрез код пацијената са тешко оштећеном функцијом бубрега (клиренс креатинина 15 – 29 mL/min), а не препоручује се употреба код пацијената са клиренсом креатинина < 15 mL/min.

Ривароксабан треба примењивати уз опрез код пацијената са оштећеном функцијом бубрега који истовремено примењују друге лекове који повећавају концентрацију ривароксабана у плазми.

Трајање терапије

Терапију ривароксабаном треба наставити у дужем периоду под условом да је корист у превенцији možданог удара већа у односу на ризик од крварења.

Пропуштена доза

Ако се пропусти доза, пацијент треба одмах да узме ривароксабан и да настави наредног дана са узимањем једном дневно како је препоручено. Пацијент не треба да узме две дозе лека током истог дана како би се надокнадила пропуштена доза.

Пацијенти са невалвуларном атријалном фибрилацијом који се подвргавају перкутаној коронарној интервенцији (PCI енгл. *percutaneous coronary intervention*) са уградњом стента

Постоји ограничено искуство код употребе ниже дозе ривароксабана, 15 mg једном дневно (или 10 mg ривароксабана једном дневно код пацијената са умереним оштећењем функције бубрега (клиренс креатинина 30 – 49 mL/min)) као додаток P2Y₁₂ инхибитору најдуже 12 месеци код пацијената са невалвуларном атријалном фибрилацијом, којима је потребна орална антикоагулантна терапија и који се подвргавају PCI са постављањем стента.

Пацијенти који се подвргавају кардиоверзији

Примена ривароксабана може да се започне, или да се настави код пацијената чије стање може да захтева кардиоверзију. Код трансезофагеалним ехокардиограмом (ТЕЕ) вођене кардиоверзије, код пацијената који претходно нису били на терапији антикоагулансима, терапију ривароксабаном треба започети најмање 4 сата пре кардиоверзије да би се осигурала адекватна антикоагулација. За све пацијенте пре извођења кардиоверзије потребно је потврдити да је ривароксабан узиман како је прописано. Одлуку о спровођењу и трајању терапије треба донети у складу са препорукама за антикоагулантну терапију пацијената који се подвргавају кардиоверзији.

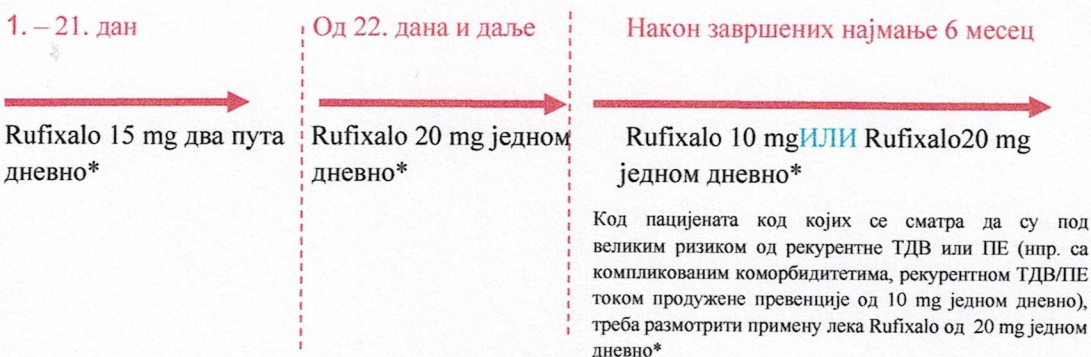
Терапија тромбозе дубоких вена (ТДВ) и плућне емболије (ПЕ) и превенција рекурентне ТДВ и ПЕ код одраслих пацијената

Пацијенти иницијално узимају терапију од 15 mg два пута дневно током прве три недеље. После ове иницијалне терапије следи 20 mg једном дневно током периода континуиране терапије.

Када је индикована продужена превенција рекурентне ТДВ или ПЕ (након завршетка најмање 6 месеци лечења тромбозе дубоких вена или плућне емболије), препоручена доза је 10 mg једном дневно. Код пацијената за које се сматра да су под високим ризиком од рекурентне ТДВ или ПЕ, као што су они са компликованим коморбидитетима или код којих се рекурентна ТДВ или ПЕ појавила током продужене профилаксе ривароксабаном 10 mg једном дневно, потребно је размотрити узимање ривароксабана у дози од 20 mg једном дневно.

Ривароксабан 10 mg се не препоручује за иницијалну терапију ТДВ и ПЕ током првих 6 месеци.

ШЕМА ДОЗИРАЊА



Rufixalo, 10 mg, филм таблете: УЗИМАТИ СА ХРАНОМ ИЛИ БЕЗ ЊЕ – 15/20 mg, филм таблете: МОРАЈУ СЕ УЗИМАТИ СА ХРАНОМ

* За препоручену шему дозирања код пацијената са ТДВ/ПЕ и умереним или тешким оштећењем функције бубрега видети текст испод

Пацијенти са оштећењем функције бубрега

Пацијенти са умереним (клиренс креатинина 30–49 mL/min) или тешким (клиренс креатинина 15–29 mL/min) оштећењем функције бубрега који узимају терапију за акутну ТДВ, акутну ПЕ и превенцију рекурентне ТДВ и ПЕ морају узимати 15 mg два пута дневно током прве три недеље. Након тога, препоручена доза је 20 mg једном дневно. Смањење дозе 20 mg једном дневно на 15 mg једном дневно треба размотрити ако је процењени ризик од крварења код пацијента већи од ризика за рекурентну ТДВ и ПЕ. Препорука за узимање 15 mg је базирана на фармакокинетичком моделу и није испитивана у овим клиничким околностима. Ривароксабан треба користити уз опрез код пацијената са тешким оштећењем функције бубрега (клиренс креатинина 15 – 29 mL/min) и не препоручује се примена код пацијената са клиренсом креатинина < 15 mL/min. Уколико је препоручена доза 10 mg једном дневно (након најмање 6 месеци терапије), није потребно додатно прилагођавање препоручене дозе.

Ривароксабан треба користити уз опрез код пацијената са оштећеном функцијом бубрега¹ који истовремено примају друге лекове који повећавају концентрацију ривароксабана у плазми.

Трајање терапије

Краткотрајну терапију (најмање 3 месеца) треба размотрити код пацијената са ТДВ или ПЕ које су изазване већим пролазним фактором ризика (нпр. недавна велика операција или траума).

Требало би размотрити дуготрајну терапију код пацијената са провоцираном ТДВ или ПЕ које нису повезане са главним пролазним факторима ризика, непровоцираним ТДВ или ПЕ, или историјом рекурентне ТДВ или ПЕ.

Пропуштена доза

Одрасли

- **Терапијски период узимања лека два пута дневно (15 mg два пута дневно током прве три недеље):** Ако се доза пропусти, пацијент треба одмах да узме ривароксабан да би обезбедио количину од 30 mg ривароксабана дневно. У овом случају се две таблете од 15 mg могу узети одједном. Пацијент треба да настави редовно да узима 15 mg два пута дневно наредног дана.
- **Терапијски период узимања лека једном дневно (после три недеље):** Ако се нека доза пропусти, пацијент треба одмах да узме једну дозу ривароксабана и да настави наредног дана са узимањем лека једном дневно, како је препоручено. Пацијент не треба да узме две дозе лека током истог дана како би се надокнадила пропуштена доза.

¹ код умерено оштећене функције бубрега (клиренс креатинина 30-49 mL/min) за ривароксабан 10 mg

Превенција атеротромботских догађаја код одраслих пацијената који имају болест коронарних артерија (БКА) или симптоматску болест периферних артерија (БПА) са високим ризиком од исхемијских догађаја

ШЕМА ДОЗИРАЊА



Индивидуално трајање терапије

Rufixalo 2,5 mg два пута дневно*

Rufixalo се може узети са храном или без ње

Пацијенти који узимају ривароксабан у дози од 2,5 mg два пута дневно такође морају да узимају ацетилсалицилну киселину (АСК) у дози од 75-100 mg дневно.

Код пацијената који су успешно прошли реваскуларизацију доњих екстремитета (хируршке или ендоваскуларне, укључујући комбиноване процедуре) због симптоматског БПА, терапију не треба започети пре него што се постигне хемостаза (видети такође одељак 5.1 Сажетка карактеристика лека).

Пацијенти са оштећењем функције бубрега

Није потребно прилагођавање дозе код пацијената са умереним оштећењем бубрега (клиренс креатинина 30-49 mL/min). Ривароксабан се мора примењивати са опрезом код пацијената са тешким оштећењем бубрега (клиренс креатинина 15-29 mL/min). Не препоручује се употреба лека код пацијената са клиренсом креатинина <15 mL/min.

Код пацијената са умерено оштећеном функцијом бубрега (клиренс креатинина од 30-49 mL/min) који истовремено примају друге лекове који повећавају концентрацију ривароксабана у плазми, лек се мора примењивати са опрезом.

Трајање терапије

Трајање терапије код сваког појединачног пацијента треба одредити на основу редовних контрола, а потребно је узети у обзир ризик од тромботских догађаја у односу на ризик од крварења.

Истовремена примена са антитромбоцитном терапијом

Код пацијената са акутним тромботским догађајем или васкуларном процедуром која захтева двоструку антитромбоцитну терапију, наставак примене ривароксабана у дози од 2,5 mg два пута дневно треба проценити у зависности од врсте догађаја или процедуре и антитромбоцитне терапије.

Посебна упозорења и мере опреза при употреби код пацијената са БКА/БПА

Код пацијената са БКА/БПА са високим ризиком од исхемијских догађаја, испитивана је ефикасност и безбедност ривароксабана у дози од 2,5 mg два пута дневно у комбинацији са АСК.

Код пацијената који су недавно подвргнути ревакуларизацији доњих екстремитета због симптоматског БПА, испитивана је ефикасност и безбедност ривароксабана у дози од 2,5 mg два пута дневно у комбинацији са антитромбоцитним лековима: само АСК или АСК уз додатну краткотрајну примену клопидогрела. Ако је потребно, двострука антитромбоцитна терапија клопидогрелом треба да буде краткотрајна: треба избегавати дуготрајну двоструку антитромбоцитну терапију. Пацијентима који су недавно прошли успешну ревакуларизацију доњих екстремитета (хируршка или ендоваскуларна, укључујући комбиноване процедуре) због симптоматског БПА је дозвољено да додатно примају стандардну дозу клопидогрела једном дневно током највише 6 месеци (видети такође одељак 5.1 Сажетак карактеристика лека).

Терапија у комбинацији са другим антитромбоцитним лековима, нпр. прасугрелом или тикагрелором, није проучавана и не препоручује се.

Истовремена примена ривароксабана 2,5 mg и АСК је контраиндикувана у терапији БКА/БПА код пацијената са претходним хеморагијским или лакунарним можданим ударом или било којом врстом можданог удара у последњих месец дана. Терапију ривароксабаном од 2,5 mg треба избегавати код пацијената са претходним можданим ударом или транзиторним исхемијским нападом (ТИА) који примају двоструку антитромбоцитну терапију.

Потребан је опрез при истовременој примени ривароксабана са АСК код пацијената са БКА/БПА:

- старости ≥ 75 година. Однос користи и ризика терапије треба редовно процењивати код сваког појединачног пацијента
 - мањом телесном масом (< 60 kg)
 - код пацијената са БКА који имају тешку симптоматску срчану инсуфицијенцију.
- Подаци из испитивања сугеришу да такви пацијенти могу имати мање користи од лечења ривароксабаном (видети одељак 5.1 Сажетка карактеристика лека за додатна појашњења).

Пропуштена доза

Ако пропусти дозу, пацијент треба да настави да узима препоручену дозу ривароксабана од 2,5 mg према распореду. Не треба узимати дуплу дозу да би се надокнадила пропуштена доза.

Превенција атеротромботских догађаја код одраслих пацијената после акутног коронарног синдрома (АКС) са повећаним вредностима срчаних маркера

ШЕМА ДОЗИРАЊА

Индивидуално трајање терапије

Rufixalo 2,5 mg два пута дневно*

Узети са храном или без ње

Додатно, уз ривароксабан 2,5 mg, пацијенти морају сваког дана да узимају дозу од 75-100 mg ацетилсалицилне киселине или дневну дозу од 75-100 mg ацетилсалицилне киселине уз додатак дневне дозе од 75 mg клопидогрела или уобичајене дневне дозе тиклопидина.

Препоручена доза ривароксабана је 2,5 mg два пута дневно, која се почиње што је пре могуће након стабилизације акутног коронарног синдрома, а најраније 24 сата након пријема у болницу и у време када би се нормално прекинула парентерална антикоагулантна терапија.

Пацијенти са оштећењем функције бубрега

Није потребно прилагођавање дозе код пацијената са умереним оштећењем функције бубрега (клиренс креатинина 30-49 mL/min). Ривароксабан се мора примењивати са опрезом код пацијената са тешким оштећењем функције бубрега (клиренс креатинина 15-29 mL/min), а његова примена се не препоручује код пацијената са клиренсом креатинина <15 mL/min.

Код пацијената са умереним оштећењем функције бубрега (клиренс креатинина 30-49 mL/min) који истовремено примају друге лекове који повећавају концентрацију ривароксабана у плазми, лек се мора користити са опрезом.

Трајање терапије

Терапија се мора редовно процењивати за сваког појединачног пацијента, одмеравајући ризик од исхемијских догађаја у односу на ризик од крварења. О продужењу терапије која је дужа од 12 месеци мора се одлучити за сваког пацијента појединачно, јер је искуство употребе до 24 месеца ограничено.

Истовремена примена са антитромбоцитном терапијом

Код пацијената са акутним тромботским догађајем или васкуларном процедуром која захтева двоструку антитромбоцитну терапију, наставак примене ривароксабана у дози од 2,5 mg два пута дневно треба проценити у зависности од врсте догађаја или процедуре и антитромбоцитне терапије.

Остала упозорења и мере опреза код пацијената са акутним коронарним синдромом

Ефикасност и безбедност ривароксабана у дози од 2,5 mg два пута дневно код пацијената са недавним акутним коронарним синдромом испитиване су при примени ривароксабана у комбинацији са антитромбоцитним лековима: АСК или АСК уз додатак клопидогрела/тиклопидина.

Терапија у комбинацији са другим антитромбоцитним лековима, нпр. прасугрелом или тикагрелором, није испитивана па се и не препоручује.

Потребан је опрез када се ривароксабан примењује сам са АСК или са АСК и клопидогрелом или тиклопидином код пацијената са акутним коронарним синдромом:

- старости ≥ 75 година. Однос користи и ризика терапије треба редовно процењивати код сваког појединачног пацијента
- мањом телесном масом (< 60 kg)

Истовремена примена ривароксабана са антитромбоцитним лековима у терапији акутног коронарног синдрома је контраиндикована код пацијената са претходним можданим ударом или пролазним исхемијским нападом (ТИА).

Пропуштена доза

Ако пропусти дозу, пацијент треба да настави да узима препоручену дозу ривароксабана од 2,5 mg према распореду. Не треба узимати дуплу дозу да би се надокнадила пропуштена доза.

Превенција венске тромбоемболије (ВТЕ) код одраслих пацијената који се подвргавају елективном хируршком захвату замене кука или колена

Препоручена доза ривароксабана је 10 mg орално једном дневно. Почетна доза се мора узети 6 до 10 сати након операције, под условом да је постигнута хемостаза.

Трајање терапије

Трајање терапије зависи од индивидуалног ризика пацијента од венске тромбоемболије, који је одређен врстом ортопедског хируршког захвата.

- Препоручено трајање терапије код пацијената који су подвргнути великој операцији кука је 5 недеља.
- Препоручено трајање терапије код пацијената који су подвргнути великој операцији колена је 2 недеље.

Пропуштена доза

Ако пропусти доза, пацијент треба одмах да узме ривароксабан, а затим од следећег дана да настави са узимањем лека једном дневно, као и раније.

Орална примена

Ривароксабан 2,5 mg и 10 mg, филм таблете се могу узимати са или без хране.

Ривароксабан **15 mg и 20 mg, филм таблете се морају узимати са храном. Узимање ових доза у исто време са храном обезбеђује неопходну апсорпцију лека и на тај начин обезбеђује високу биорасположивост након оралне примене.**

За пацијенте који не могу да прогутају целу таблету, таблета ривароксабана се може уситнити и помешати са водом или кашом од јабуке непосредно пре оралне примене. Након примене уситњене филм таблете од 15 mg или 20 mg, одмах треба унети храну.

Уситњена таблета се може применити кроз гастричну сонду након што се потврди да је сонда правилно постављена у желудац. Уситњену таблету треба применити са малом количини воде кроз гастричну сонду, након чега сонду треба испрати водом. Након примене уситњених филм таблета ривароксабана од 15 mg или 20 mg, пацијенту треба одмах применити ентералну исхрану.

Узимање лека током оперативног захвата

Ако је потребно спровести инвазивну процедуру или хируршку интервенцију, ако је могуће и на основу клиничке процене лекара:

- примену ривароксабана 10/15/20 mg треба прекинути најмање 24 сата пре процедуре;
- примену ривароксабана 2,5 mg треба прекинути најмање 12 сати пре процедуре ако је могуће и на основу клиничке процене лекара. Ако се поступак не може одложити, повећан ризик од крварења мора се проценити у односу на хитност захвата.

Примена ривароксабана треба да се настави што је пре могуће након инвазивне процедуре или хируршке интервенције, под условом да клиничка ситуација дозвољава и да је успостављена адекватна хемостаза.

Спинална/епидурална анестезија или пункција

Када се изводи неуроаксијална анестезија (спинална/епидурална анестезија) или спинална/епидурална пункција, пацијенти лечени антиромботичким лековима у циљу превенције тромбоемболијских компликација су под ризиком од стварања епидуралног или спиналног хематома који може довести до дуготрајне или перманентне парализе. Ризик од ових догађаја може се повећати код постоперативне примене сталних епидуралних катетера или лекова који утичу на хемостазу. Ризик се такође може повећати због трауматске или понављане епидуралне или спиналне пункције. Код ових пацијената треба често контролисати појаву знакова и симптома неуролошких оштећења (нпр. утрнулост или слабост ногу, односно поремећаји функције црева или мокраћне бешике). Уколико се примети неуролошки поремећај, неопходно је хитно поставити дијагнозу и спровести терапију. Пре неуроаксијалне интервенције лекар треба да размотри однос користи и ризика код пацијената који примају антикоагулансе, односно пацијената који ће примати антикоагулансе у циљу тромбопрофилактике.

Специфичне препоруке у складу са индикацијом

- Превенција možданог удара и системске емболије код одраслих пацијената са невалвуларном атријалном фибрилацијом
- Терапија тромбозе дубоких вена (ТДВ) и плућне емболије (ПЕ) и превенција рекурентне ТДВ и ПЕ код одраслих пацијената

Нема клиничког искуства са применом ривароксабана 15 mg и 20 mg таблете код одраслих пацијената, као ни са применом ривароксабана код деце у овим ситуацијама.

У циљу смањења потенцијалног ризика од крварења повезаног са истовременом применом ривароксабана и неуроаксијалне (епидурална/спинална) анестезије или спиналне пункције, треба размотрити фармакокинетички профил ривароксабана.

Постављање или уклањање епидуралног катетера или лумбалну пункцију је најбоље урадити када се процени да је антикоагулантни ефекат ривароксабана низак.

Међутим, тачно време потребно за постизање довољно ниског антикоагулационог ефекта код сваког пацијента није познато и мора се проценити у односу на хитност дијагностичке процедуре.

За уклањање епидуралног катетера и на основу општих фармакокинетичких карактеристика, од последње примене ривароксабана мора да прође најмање двоструко полувреме елиминације, односно најмање 18 сати код млађих пацијената и 26 сати код старијих пацијената (видети одељак 5.2 Сажетка карактеристика лека). Након уклањања катетера, мора проћи најмање 6 сати пре него што се примени следећа доза лека. Уколико дође до трауме приликом извођења пункције, примену ривароксабана треба одложити за 24 сата.

- Превенција венске тромбоемболије (ВТЕ) код одраслих пацијената који се подвргавају елективном хируршком захвату замене кука или колена

У циљу смањења потенцијалног ризика од крварења повезаног са истовременом применом ривароксабана и неуроаксијалне (епидурална/спинална) анестезије или спиналне пункције, треба размотрити фармакокинетички профил лека Rufixalo.

Постављање или уклањање епидуралног катетера или лумбалну пункцију је најбоље урадити када се процени да је антикоагулантни ефекат ривароксабана низак (видети одељак 5.2 Сажетка карактеристика лека).

Мора проћи најмање 18 сати од последње примене ривароксабана до вађења епидуралног катетера.

Након вађења катетера, мора проћи најмање 6 сати пре примене следеће дозе лека Rufixalo. Уколико дође до трауматске пункције, примену ривароксабана треба одложити за 24 сата.

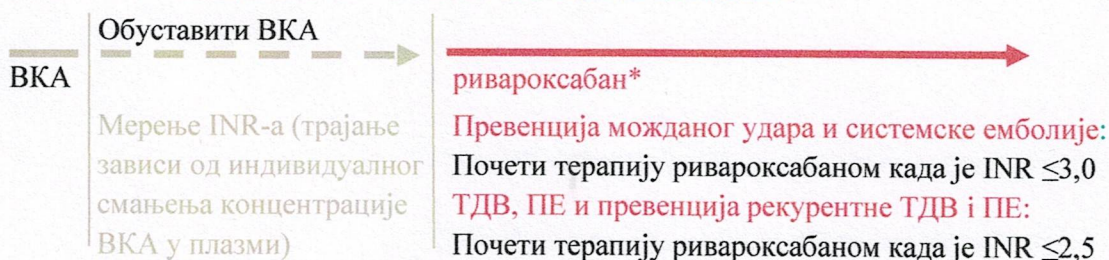
- Превенција атеротромботских догађаја код одраслих пацијената који имају болест коронарних артерија (БКА) или симптоматску болест периферних артерија (БПА) са високим ризиком од исхемијских догађаја
- Превенција атеротромботских догађаја код одраслих пацијената након акутног коронарног синдрома (АКС) са повећаним вредностима срчаних маркера

Нема клиничког искуства примене ривароксабана у дози од 2,5 mg и антитромбоцитних лекова у овим ситуацијама. Примену инхибитора агрегације тромбоцита треба прекинути у складу са препорукама произвођача наведеним у информацијама о леку.

Да би се смањио потенцијални ризик од крварења повезан са истовременом применом ривароксабана и неурооксијалне (епидуралне/спиналне) анестезије или спиналне пункције, мора се узети у обзир фармакокинетички профил ривароксабана. Постављање или уклањање епидуралног катетера или лумбална пункција најбоље се изводи када се процени да је антикоагулантни ефекат ривароксабана низак (видети одељак 5.2 Сажетка карактеристика лека). Међутим, није познато тачно време потребно за постизање довољно ниског антикоагулационог ефекта код сваког пацијента.

Прелазак пацијената са антагониста витамина К (ВКА) на ривароксабан

ПРЕЛАЗАК ПАЦИЈЕНАТА СА ВКА НА РИВАРОКСАБАН



* Видети препоруке за дозирање за потребну дневну дозу

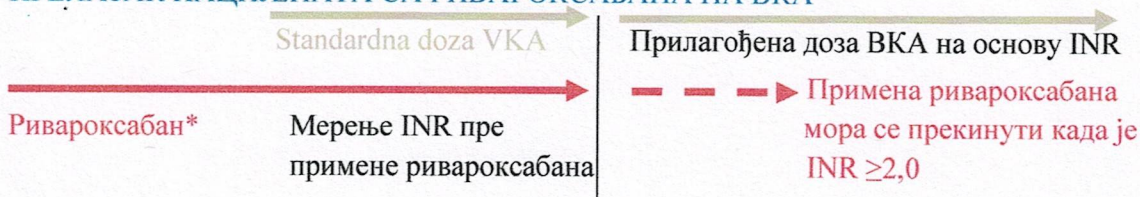
Код пацијената који примењују лекове за превенцију можданог удара и системске емболије, терапија антагонистима витамина К мора се прекинути и започети терапија ривароксабаном када је (*International Normalised Ratio*, INR), INR $\leq 3,0$.

Код пацијената који су на терапији за дубоку венску тромбозу, плућну емболију и ради превенције рекурентне дубоке венске тромбозе и плућне емболије, терапија антагонистима витамина К треба да се прекине и започне терапија ривароксабаном када је INR $\leq 2,5$.

Мерење INR није прикладно за мерење антикоагулантне активности ривароксабана, па не треба да се користи у ту сврху. Терапија ривароксабаном не захтева рутинско праћење параметара коагулације.

Прелазак пацијената са ривароксабана на ВКА

ПРЕЛАЗАК ПАЦИЈЕНАТА СА РИВАРОКСАБАНА НА ВКА



* Видети препоруке за дозирање за потребну дневну дозу

Током преласка на другу терапију важно је обезбедити адекватну антикоагулацију, истовремено водећи ризик од крварења на минимум.

Када се прелази на терапију ВКА, ривароксабан и ВКА треба давати истовремено док **INR не буде ≥ 2.0** . Током прва два дана периода прелаза, треба применити стандардно почетно дозирање ВКА, након чега следи дозирање ВКА вођено тестирањем INR. **Мерење INR није прикладно за мерење антикоагулантне активности ривароксабана.** Док пацијенти истовремено узимају ривароксабан и ВКА, **INR треба мерити најмање 24 сата након претходне дозе, али пре следеће дозе ривароксабана.** Оног тренутка када се обустави примена ривароксабана, вредности INR добијене најмање 24 сата после последње дозе поуздано осликавају дозирање ВКА.

Прелазак пацијената са парентералних антикоагуланаса на ривароксабан

- Код пацијената који примају парентерални лек према плану са фиксним режимом дозирања, као што је нискомолекуларни хепарин (LMWH), обуставити примену парентералног лека и започети примену ривароксабана у периоду од 0 до 2 сата пре термина следеће планиране примене парентералног лека.
- Код пацијената који континуирано примају парентерални лек, као што је интравенски нефракционисани хепарин, примену ривароксабана треба започети у тренутку обустављања претходне терапије.

Прелазак пацијената са ривароксабана на парентералне антикоагулансе

Прву дозу парентералног антикоагуланса треба дати у време када би се узела следећа доза ривароксабана.

Пацијенти са потенцијално већим ризиком од крварења

Као и други антикоагуланси, ривароксабан може да повећа ризик од крварења.

Стога је ривароксабан контраиндикована код пацијената:

- са активним клинички значајним крварењем
- са лезијом или стањем са значајним ризиком за појаву великих крварења, као што су активне или недавне гастроинтестиналне улцерације, присуство малигних неоплазми са високим ризиком за крварење, недавна повреда мозга или кичмене мождине, скорашњи хируршки захвати на мозгу, кичменој мождини или офталмолошке хируршке интервенције, недавна интракранијална хеморагија, познати езофагеални варикси или сумња на њих, артериовенске малформације, анеуризме крвних судова или интраспиналне, односно интрацеребралне васкуларне аномалије
- који су на истовременој терапији са неким од антикоагулантних лекова, нпр. нефракционисаним хепарином, нискомолекуларним хепаринима (еноксапарин, далтепарин, итд.), дериватима хепарина (фондапаринукс итд.), оралним антикоагулансима (варфарин, дабигатран-етексилат, аписабан, итд.), осим у одређеним условима преласка са или на другу антикоагулантну терапију или када се нефракционисани хепарин примењује у дозама неопходним за одржавање централног венског или артеријског катетера проходним
- са болешћу јетре која је удружена са коагулопатијом и клинички значајним ризиком од крварења, укључујући пацијенте са цирозом у *Child-Pugh* В и С стадијуму

Старија популација: Ризик од крварења се повећава са годинама.

Неколико подгрупа пацијената има већи ризик од крварења и морају се пажљиво пратити због знакова и симптома компликација повезаних са крварењем.

Одлука о лечењу ових пацијената мора се донети након процене користи лечења у односу на ризик од крварења.

Пацијенти са оштећеном функцијом бубрега

Видети „Препоруке за дозирање” за пацијенте са умерено (клиренс креатинина 30-49 mL/min) или тешко (клиренс креатинина 15-29 mL/min) оштећеном функцијом бубрега.

Ривароксабан треба примењивати уз опрез код пацијената са клиренсом креатинина 15-29 mL/min и код пацијената са оштећеном функцијом бубрега¹ који истовремено примају друге лекове који повећавају концентрацију ривароксабана у плазми.

Употреба ривароксабана се не препоручује код пацијената са клиренсом креатинина < 15 mL/min.

¹ код умерено оштећене функције бубрега (клиренс креатинина 30-49 mL/min) за ривароксабан 2,5 mg и 10 mg

Пацијенти који истовремено примају друге лекове

- Азолне антимикотике за системску примену (као што су кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) или инхибиторе ХИВ протеазе (нпр. ритонавир), примена ривароксабана се не препоручује
- Обратити пажњу ако су пацијенти истовремено на терапији лековима који утичу на хемостазу, као што су нестероидни антиинфламаторни лекови (NSAID), ацетилсалицилна киселина или инхибитори агрегације тромбоцита или селективни инхибитори поновног преузимања серотонина (SSRIs) и инхибитори поновног преузимања серотонина и норадреналина (SNRI)
- Пацијенти након АКС и пацијенти са БКА/БПА: пацијенти који су на терапији ривароксабаном и антитромбоцитним лековима треба истовремено да буду на терапији NSAID само ако је корист већа од ризика од крварења
- Интеракција са еритромицином, кларитромицином или флуконазолом вероватно није клинички значајна код већине пацијената, али може бити потенцијално значајна код пацијената са високим ризиком (за пацијенте са оштећеном функцијом бубрега погледајте текст изнад)

Студије интеракције су спроведене само код одраслих. Обим интеракција у педијатријској популацији није познат. Горе наведена упозорења се такође морају узети у обзир за педијатријску популацију.

Пацијенти са другим факторима ризика од крварења

Као што је случај и са другим антитромботицима, не препоручује се примена ривароксабана код пацијената са повећаним ризиком од крварења, као што су пацијенти:

- Са конгениталним или стеченим поремећајима крварења
- Са тешком неконтролисаним артеријском хипертензијом
- Са другом гастроинтестиналном болести без активне улцерације које потенцијално могу да доведу до компликација са крварењем (нпр. запаљенска болест црева, езофагитис, гастритис и гастроезофагеални рефлукс)
- Са васкуларном ретинопатијом
- Са бронхијектазијама или претходним пулмоналним крварењем

Онколошки пацијенти

Пацијенти са малигним обољењима могу истовремено имати повећан ризик од крварења и тромбозе. Процена да ли је корист од антитромботичке терапије већа од ризика од крварења мора се спровести посебно за сваког пацијента са активном малигном болешћу, у зависности од локације тумора, антинеопластичне терапије и стадијума болести. Тумори лоцирани у гастроинтестиналном или генитоуринарном тракту били су повезани са повећаним ризиком од крварења током лечења ривароксабаном. Код пацијената са малигним неоплазмама са високим ризиком од крварења, примена ривароксабана је контраиндикована (за више информација видети текст изнад).

Остале контраиндикације

Ривароксабан је контраиндикуван током трудноће и дојења. Жене у репродуктивном периоду морају избегавати трудноћу док узимају ривароксабан. Лек је такође контраиндикуван у случају преосетљивости на активну супстанцу или неку од помоћних супстанци.

Предозирање

Због ограничене ресорпције, максимални ефекат без даљег повећања просечне изложености плазми се очекује при дозама већим од терапијских, а то је 50 mg ривароксабана или више код одраслих.

Ако дође до предозирања, може се размотрити узимање активног угља за смањење ресорпције.

Ако се код пацијената који узимају ривароксабан јаве компликације крварења, следећа примена лека мора бити одложена или се лечење мора прекинути према потреби. Лечење крварења се прилагођава појединцу и може укључивати:

- симптоматско лечење, као што је механичка компресија, хируршка интервенција, надокнада течности
- Хемодинамска супортивна терапија; трансфузија деривата или компонената крви
- За крварење које је опасно по живот, а које се не може контролисати горе наведеним мерама, треба размотрити употребу специфичних реверзних прокоагулантних средстава, као што су концентрат протромбин комплекса (PCC), концентрат активiranог протромбин комплекса (APCC) или рекомбинантни фактор VIIa (r-FVIIa). Међутим, тренутно постоји веома ограничено клиничко искуство са употребом ових лекова код одраслих пацијената и деце која узимају ривароксабан.

Због високог степена везивања за протеине плазме, не очекује се да би се ривароксабан могао уклонити из организма дијализом.

Тестови коагулације

Ривароксабан не захтева рутинско праћење коагулације. Међутим, мерење концентрације ривароксабана може бити корисно у изузетним ситуацијама када познавање изложености ривароксабану може помоћи да се донесу клиничке одлуке, нпр. код предозирања или хитне хируршке интервенције. Развијени су анти-фактор Ха тестови са специфичним калибраторима за мерење концентрације ривароксабана. Ако је то клинички индикувано, хемостатски статус се такође, може проценити помоћу протромбинског времена (ПВ) коришћењем Неопластина како је описано у Сажетку карактеристика лека. Вредности следећих тестова коагулације су повећане: протромбинско време (ПВ), активирано парцијално тромбoplastинско време (aPTV) и обрачун интернационалног нормализованог односа (INR) за ПТ. Пошто је INR развијен како би се процењивали ефекти ВКА на ПВ, није примерено да се INR користи за мерење активности ривароксабана. Одлуке о дозирању или терапији не треба да се базирају на резултатима INR, осим ако се прелази са ривароксабана на ВКА, како је горе описано.

Преглед дозирања

ИНДИКАЦИЈА	ДОЗИРАЊЕ	ПОСЕБНЕ ПОПУЛАЦИЈЕ
Превенција možданог удара и системске емболије код пацијената са невалвуларном атријалном фибрилацијом ^a	Rufixalo, 20 mg, једном дневно	Код пацијената са оштећеном функцијом бубрега са клиренсом креатинина 15-49 mL/min^b Rufixalo, 15 mg, једном дневно ПКИ са постављањем стента Највише 12 месеци Rufixalo, 15 mg, једном дневно уз P2Y₁₂ инхибитор (нпр. клопидогрел) ПКИ са постављањем стента Код пацијената са оштећеном функцијом бубрега са клиренсом креатинина 30-49 mL/min^b Rufixalo, 10 mg, једном дневно уз P2Y₁₂ инхибитор (нпр. клопидогрел)
Терапија ТДВ и ПЕ ^и и превенција рекурентне ТДВ и ПЕ код одраслих пацијената	Терапија и превенција рекуренте, од 1.-21. дана Rufixalo, 15 mg, два пута дневно Превенција рекуренте, од 22. дана надаље Rufixalo, 20 mg, једном дневно Продужена превенција рекуренте, од 7. месеца надаље Rufixalo, 10 mg, једном дневно Продужена превенција рекуренте, од 7. месеца надаље Rufixalo, 20 mg, једном дневно код пацијената под великим ризиком од рекурентне ТДВ или ПЕ, попут пацијената:	Код пацијената са оштећеном функцијом бубрега са клиренсом креатинина 15-49 mL/min^b Терапија и превенција рекуренте, од 1.-21. дана Rufixalo, 15 mg, два пута на дан Након тога, и даље Rufixalo, 15 mg, једном дневно уместо Rufixalo, 20 mg, једном дневно ако се процени да је ризик од крварења за пацијента већи од ризика од рекуренте ТДВ или ПЕ При препорученој дози Rufixalo од 10 mg једном дневно, прилагођавање дозе није потребно.

	• са компликованим коморбидитетима • код којих је дошло до рекурентне дубоке венске тромбозе или плућне емболије током продужене превенције ривароксабаном 10 mg	
Превенција ВТЕ код одраслих пацијената који су подвргнути елективној операцији замене кука или колена	Rufixalo, 10 mg, једном дневно	
Превенција атеротромботских догађаја код одраслих пацијената са БКА или симптоматским БПА са високим ризиком од исхемијских догађаја	Rufixalo, 2,5 mg, два пута дневно У комбинацији са ацетилсалицилном киселином 75-100 mg/дан	
Превенција атеротромботских догађаја код одраслих пацијената након АКС са повећаним вредностима срчаних маркера	Rufixalo, 2,5 mg два пута на дан у комбинацији са стандардном антитромбоцитном терапијом (ацетилсалицилна киселина 75-100 mg/дан сама или ацетилсалицилна киселина 75-100 mg/дан са клопидогрелом 75 mg/дан или стандардна доза тиклопидина)	
Rufixalo, 15 mg и 20 mg, филм таблете се морају узимати са храном За пацијенте који не могу да прогутају целу таблету, таблета се може уситнити и помешати са водом или кашом од јабуке непосредно пре примене лека а затим узети орално.		
^a Са једним или више фактора ризика, попут конгестивне срчане инсуфицијенције, хипертензије, старости ≥ 75 година, diabetes mellitus-a, претходног можданог удара или транзиторног исхемијског напада.		
^b Користити уз опрез код пацијената са клиренсом креатинина 15-29 mL/min и код пацијената са оштећењем бубрега који истовремено примењују друге лекове који повећавају концентрацију ривароксана у плазми.		
^c Не препоручује се као алтернатива терапији нефракционисаном хепарину код пацијената са ПЕ који су хемодинамски нестабилни или који ће бити подвргнути тромболизи или пулмоналној емболектимији.		

*

Пријављивање нежељених дејстава

Сумњу на нежељена дејства на лијек можете да пријавите Институту за лекове и медицинска средства Црне Горе (CinMED) на један од следећих начина:

- Попуњавањем ONLINE пријаве сумње на нежељено дејство лијека скенирањем QR кода:



- Попуњавањем обрасца за пријаву нежељених дејстава који је доступан на интернет страници www.cinmed.me
- Слањем поштом на адресу Институт за лекове и медицинска средства, Одјељење за фармаковигиланцу, Булевар Ивана Црнојевића 64а, 81 000 Подгорица
- Телефоном: +382 (0) 20 310 280; факсом: +382 (0) 20 310 581
- Електронском поштом на nezeljenadejstva@cinmed.me.

Сумњу на нежељена дејства на лијек можете пријавити и носиоцу дозволе за лијек Ruxphalo (rivaroksaban):

АЛКАЛОИД Д.О.О. ПОДГОРИЦА на следећу адресу:

Ул. Светлане Кане Радевић бр. 3/V

81 000 Подгорица, Црна Гора

или на e-mail адресу: alkaloid@t-com.me.