

Водич за лекари со информации за примена на лекот Руфиксало® (rivaroxaban) ▼

Овој *Водич* претставува едукативен материјал кој е задолжителен како услов за ставање на лекот Руфиксало во промет, со цел дополнителна минимизација на важните одбрани ризици.

Без промотивна содржина.

Информациите наведени во овој едукативен материјал не ги заменуваат оние коишто се наведени во *Збирниот извештај за особините на лекот*. За целосни информации пред примената на лекот, Ве молиме прочитајте го *Збирниот извештај за особините на лекот* (достапен на www.malmed.gov.mk, во делот *Лекови/Регистар на лекови*).

▼ Овој лек е предмет на дополнително следење. Со тоа се овозможува брзо откривање нови информации за безбедноста на лекот. Од здравствените работници се бара да пријават какви било сомнителни несакани реакции предизвикани од овој лек. Инструкциите за пријавување се достапни на www.malmed.gov.mk.

Овој едукативен материјал може да го пронајдете на интернет-страницата на *Агенцијата за лекови и медицински средства (МАЛМЕД)*, во делот *Фармаковигиланца/Безбедносни информации за лекови/Управување со ризик*.



Резиме на важните ризици и на препорачаните мерки за спречување и/или за минимизација на ризиците

- Детали за популациите коишто може да имаат повисок ризик од крвање.
- Препораки за намалување на дозата кај ризичните популации.
- Насоки за преминување од и на терапија со Руфиксало.
- Потреба за примена на таблетите Руфиксало од 15 mg и од 20 mg со храна.
- Соодветен третман при предозирање со лекот.
- Примена на коагулациски тестови и нивно толкување.
- Насоки за дообјаснување на пациентите во однос на:
 - знаците и симптомите на крвање и кога да побараат медицинска помош;
 - важноста на придржувањето кон терапијата;
 - потребата таблетите од 15 mg и 20 mg да се земаат со храна;
 - потребата редовно да ја носат со себе *Картичката за пациентот*, којашто е вклучена во секое пакување на лекот;
 - потребата да ги известат здравствените работници дека го користат лекот Руфиксало пред хируршки зафат или пред инвазивна постапка.



Содржина	
Резиме на важните ризици и на препорачаните мерки за спречување и/или за минимизација на ризиците.....	2
Водич за лекари.....	4
Картичка за пациентот.....	4
Препораки за дозирање.....	5
Превенција од мозочен удар и од системска емболија кај возрасни пациенти со невалвуларна атријална фибрилација.....	5
Пациенти со нарушена бубрежна функција.....	5
Времетраење на терапијата.....	5
Пропуштена доза.....	6
Пациенти со невалвуларна атријална фибрилација коишто подлежат на перкутана коронарна интервенција (PCI – percutaneous coronary intervention) со имплантација на стент.....	6
Пациенти коишто се подложени на кардиоверзија.....	6
Терапија на длабока венска тромбоза (ДВТ) и на белодробна емболија (БЕ) и превенција од повторувачки ДВТ и БЕ.....	7
Пациенти со нарушена бубрежна функција.....	8
Времетраење на терапијата.....	8
Пропуштена доза.....	8
Превенција од атеротромботични појави кај возрасни пациенти со коронарна артериска болест (КАБ) или со симптоматска периферна артериска болест (ПАБ) и со висок ризик од исхемични појави.....	9
Пациенти со нарушена бубрежна функција.....	9
Времетраење на терапијата.....	10
Други мерки на претпазливост и предупредувања кај пациенти со КАБ/ПАБ.....	10
Пропуштена доза.....	10
Превенција од атеротромботични појави кај возрасни пациенти со акутен коронарен синдром (АКС) и со зголемени срцеви биомаркери.....	11
Пациенти со нарушена бубрежна функција.....	11
Времетраење на терапијата.....	12
Други мерки на претпазливост и предупредувања кај пациенти со АКС.....	12
Пропуштена доза.....	12
Превенција од венска тромбоемболија (ВТЕ) кај возрасни пациенти подложени на елективна операција за замена на колк или на колено.....	13
Времетраење на терапијата.....	13
Пропуштена доза.....	13
Перорална примена.....	13
Употреба на лекот при хируршка интервенција.....	14
Спинална/епидурална анестезија или пункција.....	14
Преминување на пациентите од антагонисти на витаминот К (ВКА) на Руфиксало.....	16
Преминување на пациентите од Руфиксало на ВКА.....	17
Преминување на пациентите од парентерален антикоагулант на Руфиксало.....	17
Пациенти со потенцијално висок ризик од крвање.....	18
Пациенти со нарушена бубрежна функција.....	19
Пациенти коишто истовремено примаат и други лекови.....	19
Пациенти со други зголемени фактори на ризик од крвање.....	20
Други контраиндикации.....	20
Предозирање.....	20
Коагулациски тестови.....	21
Дозирање кај возрасни.....	22



Водич за лекари

Во овој *Водич за лекари* се наоѓаат препораки за користење на лекот Руфиксало, со што би се минимизирал ризикот од крвање за време на терапијата со овој лек. Информациите наведени во овој *Водич за лекари* не ги заменуваат оние коишто се наведени во *Збирниот извештај за особените на лекот*.

Картичка за пациентот

Секој пациент на когошто му се препишани Руфиксало 2,5 mg, 10 mg, 15 mg или од 20 mg филм-обложени таблети мора да добие **Картичка за пациентот**, којашто е достапна во секое пакување на лекот.

На секој пациент треба да му се објаснат можните последици од антикоагулантната терапија. Особено е важно на пациентот да му се објасни потребата за соработка, за знаците на крвање и кога да побара лекарска помош.

Картичката за пациентот е наменета за информирање на лекарот и на стоматологот за антикоагулантната терапија на пациентот и содржи информации за контакт во итен случај.

Пациентот мора да биде информиран дека *Картичката за пациентот* треба редовно да ја носи со себе и да ја покажува на секој здравствен работник.



Препораки за дозирање

Превенција од мозочен удар и од системска емболија кај возрасни пациенти со невалвуларна атријална фибрилација

Препорачаната доза за превенција од мозочен удар и од системска емболија кај пациенти со невалвуларна атријална фибрилација е 20 mg еднаш дневно.

Шема на дозирање



Континуирана терапија

Руфиксало од 20 mg еднаш дневно*

Да се зема со храна

*За препорачаната шема на дозирање кај пациенти со атријална фибрилација и со умерено или со тешко оштетување на функцијата на бубрезите видете во продолжение.

Пациенти со нарушена бубрежна функција

Кај пациентите со умерено (клиренс на креатининот 30 – 49 ml/min) или со тешко (клиренс на креатининот 15 – 29 ml/min) бубрежно оштетување препорачаната доза изнесува 15 mg еднаш на ден. Руфиксало треба да се користи со претпазливост кај пациентите со тешко бубрежно оштетување (клиренс на креатининот 15 – 29 ml/min) и не се препорачува негова примена кај пациенти со клиренс на креатининот < 15 ml/min.

Руфиксало треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со бубрежно оштетување коишто истовремено примаат други лекови што ги зголемуваат плазматските концентрации на ривароксабан.

Времетраење на терапијата

Терапијата со лекот Руфиксало мора да се применува долготрајно доколку користа од превенција од мозочен удар е поголема од ризикот од кривење.



Пропуштена доза

Доколку пациентот пропушти доза, мора веднаш да земе Руфиксало и од следниот ден да продолжи да го зема лекот еднаш дневно како што му е препишано. Не смее да се земат 2 дози во текот на истиот ден со цел да се надомести пропуштената доза.

Пациенти со невалвуларна атријална фибрилација коишто подлежат на перкутана коронарна интервенција (PCI – percutaneous coronary intervention) со имплантација на стент

Постои ограничено искуство со намалени дози на лекот Руфиксало од 15 mg еднаш дневно (или Руфиксало од 10 mg еднаш дневно, за пациенти со умерено нарушена бубрежна функција (клиренс на креатининот 30 – 49 ml/min)), покрај употребата на инхибитор на рецепторот P2Y₁₂ до максимум 12 месеци, кај пациенти со невалвуларна атријална фибрилација на коишто им е потребна терапија со перорален антикоагулант и коишто подлежат на PCI со имплантација на стент.

Пациенти коишто се подложени на кардиоверзија

Терапијата со лекот Руфиксало може да започне или да продолжи кај пациентите кај коишто може да биде потребна кардиоверзија.

При трансезофагеален ехокардиограм водена кардиоверзија (TEE) кај пациенти коишто претходно не примале антикоагуланти, терапијата со Руфиксало треба да започне најмалку 4 часа пред кардиоверзијата за да се обезбеди соодветна антикоагулација. Пред да се направи кардиоверзија на сите пациенти мора да им се побара потврда дека го земале Руфиксало онака како што им било препишано. При донесувањето одлука за започнување на терапијата и за нејзиното времетраење мора да се земат предвид препораките од важечките упатства за антикоагулантна терапија кај пациенти подложени на кардиоверзија.



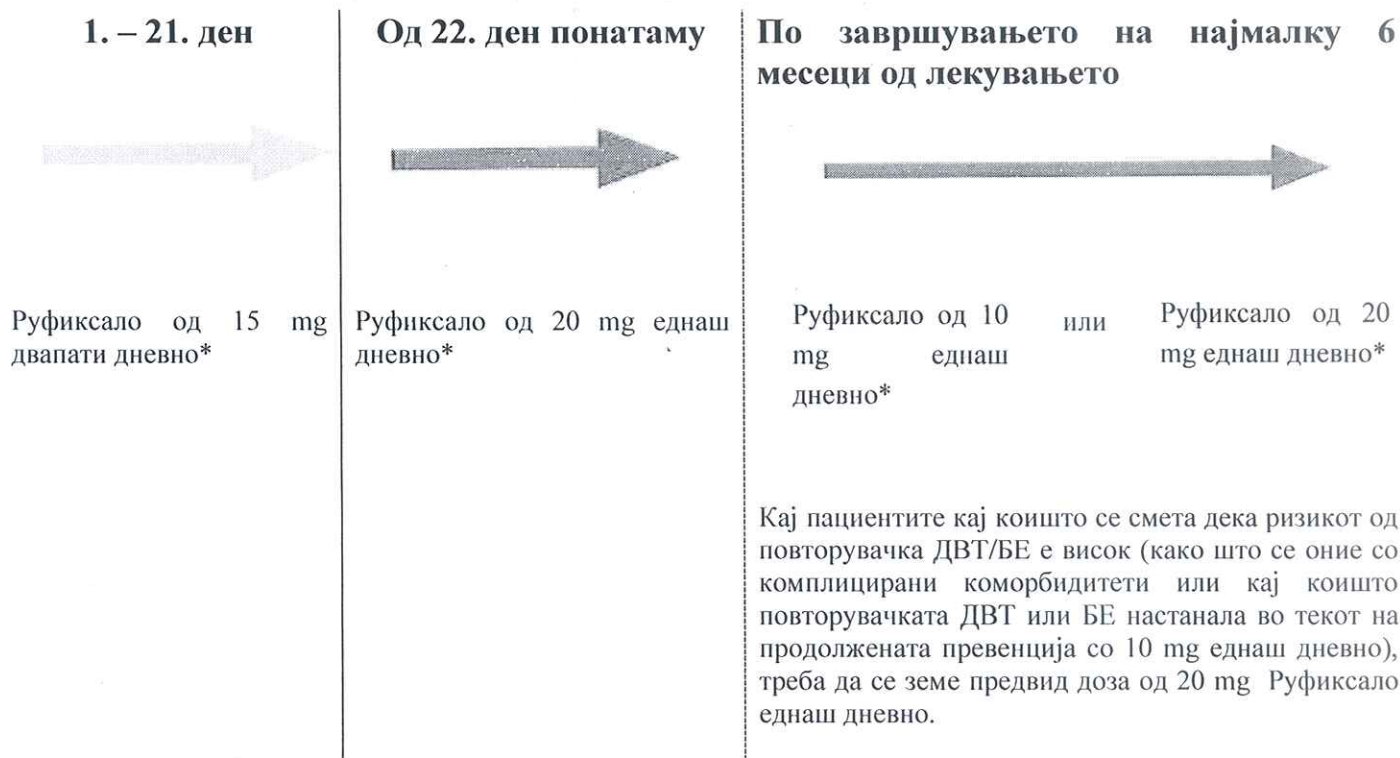
Терапија на длабока венска тромбоза (ДВТ) и на белодробна емболија (БЕ) и превенција од повторувачки ДВТ и БЕ

Пациентите иницијално земаат 15 mg двапати дневно во текот на првите три недели. По иницијалната терапија, пациентите земаат 20 mg еднаш дневно како континуирана терапија.

Кога е индицирана продолжена превенција од повторувачка ДВТ или БЕ (по завршување на терапијата со времетраење од најмалку 6 месеци за длабока венска тромбоза или за белодробна емболија), препорачаната доза е 10 mg еднаш дневно. Кај пациентите кај коишто се смета дека ризикот од повторувачка ДВТ или БЕ е висок, како што се оние со комплицирани коморбидитети или оние кај коишто повторувачката ДВТ или БЕ настанала во текот на продолжената превенција со лекот Руфиксало од 10 mg еднаш дневно, треба да се земе предвид доза од 20 mg Руфиксало еднаш дневно.

Руфиксало од 10 mg не се препорачува како почетна терапија за ДВТ и за БЕ во првите 6 месеци од лекувањето.

Шема на дозирање



Таблетите Руфиксало од 10 mg МОЖЕ ДА СЕ ЗЕМААТ СО ИЛИ БЕЗ ХРАНА.

Таблетите Руфиксало од 15 и од 20 mg МОРА ДА СЕ ЗЕМААТ СО ХРАНА.

*За препорачаната шема на дозирање кај пациенти со ДВТ или со БЕ и со умерено или со тешко оштетување на бубрежната функција, видете во продолжение.



Пациенти со нарушена бубрежна функција

Пациенти со умерено (клиренс на креатининот 30 – 49 ml/min) или со тешко оштетување на функцијата на бубрезите (клиренс на креатининот 15 – 29 ml/min) коишто се лекуваат од акутна ДВТ, акутна БЕ и за превенција од повторувачки ДВТ и БЕ мора да се лекуваат со доза од 15 mg двапати на ден во текот на првите 3 недели од лекувањето.

Потоа, препорачаната доза е 20 mg еднаш дневно. Мора да се земе предвид намалување на дозата од 20 mg еднаш дневно на 15 mg еднаш дневно ако кај пациентот ризикот од крвање го надминува ризикот од повторувачки ДВТ и БЕ. Препораката за употреба на доза од 15 mg се темели на фармакокинетички модел и не е испитана во овие клинички услови. Кога препорачаната доза е 10 mg еднаш дневно (по најмалку 6-месечна терапија), не е потребно приспособување на препорачаната дневна доза.

Лекот Руфиксало мора да се употребува со претпазливост:

- кај пациенти со тешко оштетување на функцијата на бубрезите (клиренс на креатининот 15 – 29 ml/min);
- кај пациенти со оштетена функцијата на бубрезите (клиренс на креатининот > 30 ml/min) при истовремена употреба на други лекови што ја зголемуваат концентрацијата на ривароксабан во плазмата.

Не се препорачува примена на лекот Руфиксало кај пациенти со клиренс на креатининот < 15 ml/min.

Времетраење на терапијата

Треба да се земе предвид краткотрајна терапија (најмалку 3 месеци) кај пациенти со ДВТ или со БЕ предизвикана од големи минливи ризик-фактори (пр. неодамнешен голем хируршки зафат, траума). Треба да се земе предвид долготрајна терапија кај пациенти со предизвикана ДВТ или БЕ неповрзани со големи минливи ризик-фактори, непровоцирана ДВТ или БЕ или со повторлива ДВТ или БЕ во анамнезата.

Пропуштена доза

- **Период на дозирање двапати на ден** (15 mg двапати на ден во тек на првите 3 недели): Ако пациентот пропушти доза во определениот временски период, тој мора веднаш да земе Руфиксало заради обезбедување на дневната доза на лекот Руфиксало од 30 mg. Во ваков случај може да се земат одеднаш две таблети од 15 mg. Пациентот треба да продолжи следниот ден со редовно земање 15 mg двапати дневно, како што е препорачано.
- **Период на дозирање еднаш на ден** (по три недели): Ако пациентот пропушти доза во определениот временски период, тој треба веднаш да земе Руфиксало и од следниот ден да продолжи да го зема лекот онака како што му е препорачано – еднаш на ден. Дозата не треба да се дуплира во текот на истиот ден поради надолжување на пропуштената доза.



Превенција од атеротромботични појави кај возрасни пациенти со коронарна артериска болест (КАБ) или со симптоматска периферна артериска болест (ПАБ) и со висок ризик од исхемични појави

Шема на дозирање



Индивидуално времетраење на лекувањето

Rufixalo 2.5 mg два пати на ден

Руфиксало од 2,5 mg МОЖЕ ДА СЕ ЗЕМА СО ИЛИ БЕЗ ХРАНА.

Пациентите коишто земаат Руфиксало од 2,5 mg двапати дневно, исто така, мора секојдневно да земаат 75 до 100 mg ацетилсалицилна киселина (АСК).

Безбедноста и ефикасноста на Руфиксало од 2,5 mg двапати дневно, во комбинација со АСК плус клопидогрел/тиклопидин, била проучувана само кај пациенти со неодамнешен акутен коронарен синдром – АКС (погледнете подолу).

Двојната антиромбоцитна терапија не била проучена во комбинација со Руфиксало од 2,5 mg двапати дневно кај пациентите со КАБ/ПАБ.

Пациенти со нарушена бубрежна функција

Не е потребно приспособување на дозата кај пациенти со умерено бубрежно оштетување (клиренс на креатининот 30 – 49 ml/min). Руфиксало треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со тешко оштетување на функцијата на бубрезите (клиренс на креатининот 15 – 29 ml/min). Не се препорачува употреба кај пациенти со клиренс на креатининот < 15 ml/min.

Кај пациенти со умерено оштетување на функцијата на бубрезите (клиренс на креатининот од 30 до 49 ml/min), кои истовремено користат и други лекови што ја зголемуваат концентрацијата на ривароксабан во плазмата, Руфиксало треба да се применува со претпазливост.



Времетраење на терапијата

Времетраењето на лекувањето треба да се одреди индивидуално кај секој пациент врз основа на редовни контроли, земајќи го предвид ризикот од тромботични појави и ризикот од крвавење.

Други мерки на претпазливост и предупредувања кај пациенти со КАБ/ПАБ

Кај пациенти со акутна тромботична појава или при васкуларна процедура, како и со потреба од двојна антиромбоцитна терапија, продолжувањето на терапијата со Руфиксало од 2,5 mg двапати дневно треба да се евалуира во зависност од видот на појавата или на процедурата, како и од антиромбоцитната терапија.

Истовремено лекување на КАБ/ПАБ со Руфиксало од 2,5 mg двапати дневно и со АСК е контраиндицирано кај пациенти со претходен хеморагичен, лакунарен или друг вид мозочен удар во последниот месец.

Доколку Руфиксало се прима со АСК, треба да се употреби со претпазливост кај пациенти со КАБ/ПАБ:

- ❖ на возраст ≥ 75 години. Треба редовно да се проценува односот меѓу користа и ризикот од лекувањето за секој пациент посебно.
- ❖ со помала телесна тежина (< 60 kg).
- ❖ Кај пациенти со КАБ коишто имаат тешка симптоматска срцева инсуфициенција. Податоците од испитувањата упатуваат на тоа дека таквите пациенти може да имаат помала корист од лекувањето со лекот Руфиксало (видете го делот 5.1 од *Збирниот извештај за особините на лекот* за дополнително појаснување).

Пропуштена доза

Ако се пропушти доза, пациентот треба да продолжи со препорачаната редовна доза од 2,5 mg во следното предвидено време на употреба. Дозата не треба да се дуплира за да се надомести пропуштената доза.



Превенција од атеротромботични појави кај возрасни пациенти со акутен коронарен синдром (АКС) и со зголемени срцеви биомаркери

Шема на дозирање



Индивидуално времетраење на лекувањето

Rufixalo 2.5 mg два пати на ден

Таблетите Руфиксало од 2,5 mg МОЖЕ ДА СЕ ЗЕМААТ СО ИЛИ БЕЗ ХРАНА.

Препорачаната доза на лекот Руфиксало е 2,5 mg двапати дневно и со неа се почнува веднаш по стабилизацијата на акутниот коронарен синдром, а најрано 24 часа по приемот во болница и во време кога парентералната антикоагулантна нормално би се прекинала.

Дополнително со Руфиксало од 2,5 mg, пациентите мора секојдневно да земаат доза од 75 до 100 mg ацетилсалицилна киселина или дневна доза ацетилсалицилна киселина 75 – 100 mg заедно со дневна доза клопидогрел од 75 mg или со вообичаена дневна доза тиклопидин.

Не е испитувано и не се препорачува лекување во комбинација со други антиромботични лекови, на пр. прасугрел или тикагрелор.

Пациенти со нарушена бубрежна функција

Не е потребно приспособување на дозата кај пациенти со умерено бубрежно оштетување (клиренс на креатининот 30 – 49 ml/min).

Руфиксало треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со тешко бубрежно оштетување (клиренс на креатининот 15 – 29 ml/min), а не се препорачува употреба кај пациенти со клиренс на креатининот < 15 ml/min.

Кај пациенти со умерено оштетување на функцијата на бубрезите (клиренс на креатининот 30–49 ml/min), кои истовремено користат и други лекови што ја зголемуваат концентрацијата на ривароксабан во плазмата, Руфиксало треба да се применува со претпазливост.



Времетраење на терапијата

Времетраењето на лекувањето треба да се одреди индивидуално кај секој пациент врз основа на редовна проценка, земајќи го предвид ризикот од исхемични појави и ризикот од крвање.

За продолжено лекување над 12 месеци мора да се одлучи за секој пациент индивидуално поради тоа што искуството за примена до 24 месеци е ограничено.

Други мерки на претпазливост и предупредувања кај пациенти со АКС

Потребна е претпазливост при истовремена примена на лекот Руфиксало само со АСК или со АСК и клопидогрел или тиклопидин, кај пациенти со АКС ако се:

- ❖ на возраст ≥ 75 години. Треба редовно да се проценува односот меѓу користа и ризикот од лекувањето за секој пациент посебно.
- ❖ со помала телесна тежина (< 60 kg).

Лекување АКС истовремено со лекот Руфиксало и антиромботични лекови е контраиндицирано кај пациенти со претходен мозочен удар или со транзитрна исхемична атака (ТИА).

Пропуштена доза

Ако се пропушти доза, пациентот треба да продолжи со препорачаната редовна доза од 2,5 mg во следното предвидено време на употреба. Дозата не треба да се дуплира за да се надомести пропуштената доза.



Превенција од венска тромбоемболија (ВТЕ) кај возрасни пациенти подложени на елективна операција за замена на колк или на колено

Препорачаната доза е Руфиксало од 10 mg орално, еднаш дневно. Првата доза треба да се земе 6 – 10 часа по операцијата, земајќи предвид дека е воспоставена хемостазата.

Времетраење на терапијата

Времетраењето на терапијата зависи од индивидуалниот ризик на пациентот за венска тромбоемболија, што е врзано за типот на ортопедскиот хируршки зафат.

- ❖ За пациентите подложени на голема операција на колк препорачаното времетраење на терапијата е 5 недели.
- ❖ За пациентите подложени на голема операција на колено препорачаното времетраење на терапијата е 2 недели.

Пропуштена доза

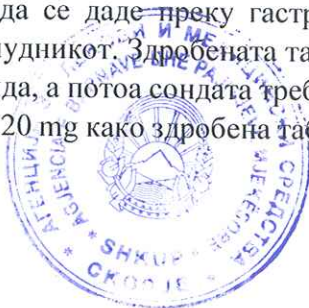
Ако се пропушти доза, пациентот треба да земе Руфиксало веднаш и следниот ден да продолжи со земање на таблетите еднаш дневно како и претходно.

Перорална примена

Таблетите Руфиксало од 2,5 mg и од 10 mg може да се земаат со или без храна. Руфиксало од 15 mg и од 20 mg треба да се земаат со храна. Земањето на овие дози во исто време со храната ја обезбедуваат потребната ресорпција на лекот, овозможувајќи висока орална биорасположливост.

За пациентите коишто не можат да ја проголтаат целата таблета се препорачува таблетата да ја здробат и да ја помешаат со вода или со пире од јаболки непосредно пред земањето и на таков начин да ја испијат. При примена на здробена таблета Руфиксало од 15 mg или од 20 mg веднаш треба да следува храна.

Здробена таблета Руфиксало може да се даде преку гастрична сонда, по потврда дека сондата е правилно поставена во желудникот. Здробената таблета треба да се даде со мала количина вода преку гастричната сонда, а потоа сондата треба да се промие. По примањето на дозата Руфиксало од 15 mg или од 20 mg како здробена таблета, веднаш треба да следува ентерална исхрана.



Употреба на лекот при хируршка интервенција

Ако е потребена инвазивна постапка или при хируршка интервенција, ако е можно и врз основа на клиничка проценка на лекарот:

- ❖ Таблетите Руфиксало од 10, 15 и од 20 mg мора да се прекинат со употреба најмалку 24 часа пред интервенцијата.
- ❖ Таблетите Руфиксало од 2,5 mg мора да се прекинат со употреба најмалку 12 часа пред интервенцијата ако тоа е возможно и врз основа на клиничката проценка на лекарот. Ако интервенцијата не може да се одложи, мора да се процени зголемениот ризик од крвање во однос на итноста на интервенцијата.

Примената на лекот Руфиксало мора да се продолжи што побрзо по инвазивната постапка или по хируршката интервенција, под услов тоа да го дозволува клиничката ситуација и да е воспоставена адекватна хемостаза.

Спинална/епидурална анестезија или пункција

При невроксијална анестезија (спинална/епидурална анестезија) или при спинална/епидурална пункција, пациентите лекувани со антиромботични лекови за превенција од тромбоемболски компликации имаат висок ризик од создавање епидурален или спинален хематом, што може да доведе до долготрајна или до трајна парализа. Ризикот од овие појави може да се зголеми при постоперативна употреба на трајни епидурални катетри или при истовремена употреба на лекови коишто влијаат на хемостазата. Овој ризик, исто така, може да се зголеми при трауматска или при повторена епидурална или спинална пункција. Пациентите треба често да бидат набљудувани за знаци и за симптоми на невролошки нарушувања (пр. отрпнатост или слабост на нозете, дисфункција на цревата или на мочниот меур). Ако се забележи невролошко нарушување, потребно е веднаш да се дијагностицира и да се лекува. Пред невроксијалната интервенција докторот треба да направи проценка на потенцијалната корист наспроти ризикот кај пациентите со антикоагулантна терапија или кај пациентите коишто треба да примаат антикоагулантна терапија за тромбопрофилактика.

За препораки за конкретни индикации Ве молиме погледнете ги деловите подолу:

- ❖ Превенција од мозочен удар и од системска емболија кај возрасни пациенти со невалвуларна атријална фибрилација.
- ❖ Лекување длабока венска тромбоза (ДВТ) и белодробна емболија (БЕ) и превенција од повторувачки ДВТ и БЕ кај возрасни пациенти.

Нема клиничко искуство за употреба на таблети од 15 mg и од 20 mg во овие ситуации. За да се намали потенцијалниот ризик од крвање поврзано со истовремена примена на лекот Руфиксало и невроксијална (епидурална/спинална) анестезија или спинална пункција, мора да се земе предвид фармакокинетскиот профил на ривароксабан. Поставувањето и отстранувањето епидурален катетер или лумбалната пункција најдобро се изведува кога антикоагулантниот ефект на ривароксабан се проценува дека е низок. Сепак, точното време потребно за достигнување доволно низок антикоагулантен ефект кај секој пациент не е познато и потребно е да се процени во однос на итноста на дијагностичката постапка.

За отстранување епидурален катетер и врз основа на општите фармакокинетски карактеристики мора да поминат најмалку двапати полуживот, т.е. најмалку 18 часа кај млади пациенти и 26 часа кај постари пациенти по последната употреба на ривароксабан (видете го делот 5.2 од *Збирниот извештај за особините на лекот*). По отстранување на катетерот треба да поминат најмалку 6 часа пред да се даде следната доза ривароксабан. Ако се појави трауматска пункција, примената на ривароксабан треба да биде одложена за 24 часа.

❖ **Превенција од ВТЕ кај возрасни пациенти кои се подложени на елективна хируршка интервенција за замена на колк или на колено**

За да се намали потенцијалниот ризик од појава на крвање поврзано со истовремена употреба на ривароксабан и невроксијална (епидурална/спинална) анестезија или спинална пункција, мора да се земе во предвид фармакокинетскиот профил на ривароксабан.

Поставувањето или отстранувањето епидурален катетер или лумбалната пункција најдобро се изведува кога антикоагулантниот ефект на ривароксабан се проценува дека е низок (видете го делот 5.2 од *Збирниот извештај на лекот*).

Епидуралниот катетер не треба да се отстрани порано од 18 часа по последната примена доза ривароксабан. Следната доза ривароксабан треба да се даде не порано од 6 часа по отстранување на катетерот. Ако се појави трауматска пункција, примената на ривароксабан се одложува за 24 часа.

❖ **Превенција од атеротромботични појави кај возрасни пациенти коишто имаат коронарна артериска болест (КАБ) или симптоматска периферна артериска болест (ПАБ) со висок ризик од исхемичени појави.**

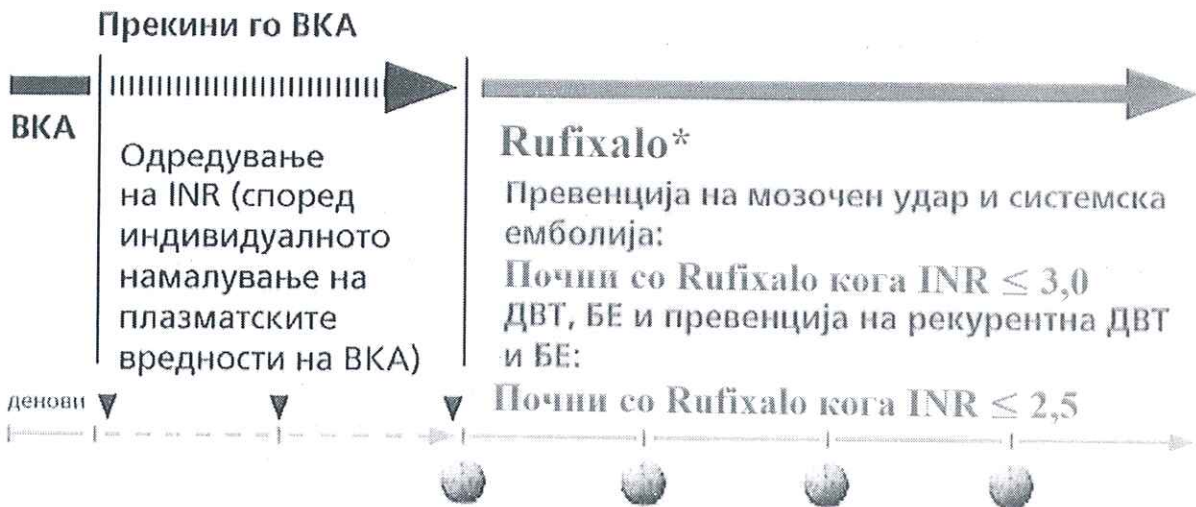
❖ **Превенција од атеротромботични појави кај возрасни пациенти по акутен коронарен синдром (АКС) и со покачени срцеви биомаркери.**

Нема клиничко искуство за примена на лекот Руфиксало од 2,5 mg во вакви ситуации само со АСК или со АСК и клопидогрел или тиклопидин. За да се намали потенцијалниот ризик од крвање поврзан со истовремена употреба на Руфиксало и невроксијална анестезија (епидурална/спинална) или спинална пункција, мора да се земе предвид фармакокинетскиот профил на лекот Руфиксало.



Поставувањето или отстранувањето епидурален катетер или лумбалната пункција најдобро е да се направи кога антикоагулантниот ефект на Руфиксало е оценет како низок (видете го делот 5.2 од *Збирниот извештај за особините на лекот*). Сепак, точното време потребно за постигнување доволно низок антикоагулантен ефект кај секој пациент не е познато. Мора да се престане со користење инхибитори на агрегацијата на тромбоцитите, како што е препорачано во упатствата на производителот.

Преминување на пациентите од антагонисти на витаминот К (ВКА) на Руфиксало



* Видете ги препораките за потребните дневни дози.

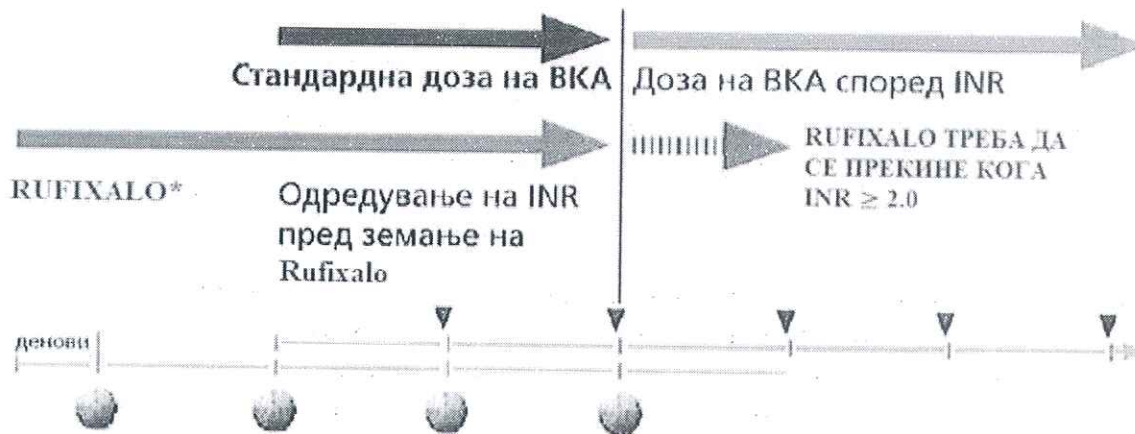
Кај пациентите коишто се на терапија за превенција од мозочен удар и од системска емболија, терапијата со ВКА треба да биде прекината и да се започне со терапија со Руфиксало кога $INR \leq 3,0$.

Кај пациентите коишто се на терапија за длабока венска тромбоза, белодробна емболија и за превенција од рекурентни длабока венска тромбоза и белодробна емболија, терапијата со ВКА треба да биде прекината и да се започне со терапија со Руфиксало кога $INR \leq 2,5$.

Мерењето на INR не е соодветно за одредување на антикоагулантната активност на лекот Руфиксало, па затоа не треба да го користиме за таа цел. Терапијата со Руфиксало не бара рутинско следење на коагулацијата на крвта.



Преминување на пациентите од Руфиксало на ВКА



* Видете ги препораките за потребните дневни дози.

Важно е да се обезбеди адекватна антикоагулација со минимизирање на ризикот од крвање при премин од една на друга терапија.

При премин на ВКА, Руфиксало и ВКА треба да се даваат истовремено сè додека INR не биде \geq 2,0. Во тек на првите два дена од периодот на премин треба да се примени стандардната иницијална доза на ВКА, проследено со дозирање на ВКА врз основа на резултатите од INR-тестот.

Мерењето на INR не е соодветно за одредување на антикоагулантната активност на лекот Руфиксало. Кога пациентите истовремено користат Руфиксало и ВКА, INR не треба да се мери порано од 24 часа од претходната доза, туку мора да се одреди пред земање на следната доза Руфиксало. Кога ќе се прекине лекувањето со Руфиксало, вредностите на INR, добиени 24 часа по последната доза, ја одразуваат дозата на ВКА.

Преминување на пациентите од парентерален антикоагулант на Руфиксало

- За пациентите коишто земаат парентерални антикоагулантни лекови според фиксна шема на дозирање, како што е нискомолекуларен хепарин, препораката е да се прекине со парентералниот лек и да се започне со лекот Руфиксало 0 – 2 часа пред следното предвидено време што треба да биде за примена на парентералниот лек.
- За пациентите коишто континуирано го примале парентералниот лек како нефракциониран хепарин, препораката е да се започне со земање на лекот Руфиксало во времето на прекин со лекот.



Преминување на пациентите од Руфиксало на парентерални антикоагуланти

Првата доза на парентералниот антикоагулантен лек мора да се даде во исто време кога би се зела следната доза на лекот Руфиксало.

Пациенти со потенцијално висок ризик од крвање

Руфиксало, како и другите антикоагулантни лекови, може да го зголеми ризикот од крвање.

Поради тоа, Руфиксало е контраиндициран:

- Кај пациенти со клинички сигнификантно активно крвање.
- Кај пациенти со лезија или со состојба, којашто се смета дека носи значаен ризик од пообилно крвање. Може да се вклучат постоечки или неодамнешен гастроинтестинален улкус, присутност на малигни неоплазми со висок ризик од крвање, неодамнешна повреда на мозокот или на 'рбетниот мозок, неодамнешна хируршка интервенција на мозокот, на 'рбетниот мозок или офталмолошка интервенција, неодамнешно интракранијално крвање, потврдени или сомнителни езофагеални варикси, артеровенски малформации, васкуларни аневризми или големи интраспинални или интрацеребрални васкуларни абнормалности.
- При истовремена употреба на кој било друг антикоагулант, на пример: нефракциониран хепарин, нискомолекуларни хепарини (еноксапарин, далтепарин и др.), деривати на хепарин (фондапаринукс и други), орални антикоагуланти (варфарин, дабигатран етексилат, апиксабан и др.), освен при ситуации на промена на антикоагулантната терапија или кога нефракционираниот хепарин се дава во дози потребни за одржување на отворен централен венски или артериски катетер.
- При болести на црниот дроб поврзани со коагулопатии и со клинички значен ризик од крвање, вклучувајќи пациенти со цироза на црниот дроб – стадиум В и С според класификацијата Child-Pugh.

Ризикот од крвање се зголемува со зголемување на возраста.

Некои подгрупи пациенти имаат поголем ризик од крвање и мора внимателно да се следат, со цел да се воочат евентуални знаци и симптоми на компликации поврзани со крвање.

Кај овие пациенти одлуката за лекување треба да се донесе по проценка на користа од лекувањето во однос на ризикот од крвање.



Пациенти со нарушена бубрежна функција

За возрасни пациенти погледнете ги “Препораките за дозирање” за пациенти со умерено (клиренс на креатининот 30 – 49 ml/min) или со тешко (клиренс на креатининот 15 – 29 ml/min) оштетување на бубрезите.

Руфиксало мора да се применува со претпазливост:

- кај пациенти со тешко оштетување на бубрежната функција (клиренс на креатининот 15 – 29 ml/min);
- кај пациенти со оштетување на бубрежната функција (клиренс на креатининот > 30 ml/min) коишто истовремено применуваат и други лекови што ја зголемуваат концентрацијата на ривароксабан во плазмата.

Не се препорачува примена на лекот Руфиксало кај пациенти со клиренс на креатининот < 15 ml/min.

Пациенти коишто истовремено примаат и други лекови

- Примената на Руфиксало не се препорачува доколку се применуваат системски азолни антимикотици (пр. кетоназол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) или инхибитори на ХИВ протеазата (пр. ритонавир).
- Потребно е да се обрне внимание кај пациенти коишто истовремено примаат лекови што влијаат на хемостазата, како што се нестероидните антиинфламаторни лекови (NSAID), ацетилсалицилната киселина, инхибиторите на агрегацијата на тромбоцитите или селективните инхибитори на повторното преземање на серотонин (SSRI) и инхибиторите на повторното преземање на серотонин и норадреналин (SNRI).
- Пациенти после АКС и пациенти со КАБ/ПАБ: Пациенти кои се лечат со лекот Руфиксало и ацетилсалицилна киселина или со лекот Руфиксало и ацетилсалицилна киселина плус клопидогрел/тиклопидин, истовремената употреба на нестероидни антиинфламаторни лекови се применува само во случај кога користи од лекувањето е поголема од ризикот од крвање.
- Интеракцијата со еритромицин, кларитромицин или со флуконазол најверојатно не е клинички значајна кај поголем дел од пациентите, но може да биде потенцијално значајна кај пациенти со висок ризик (при оштетување на бубрежната функција – види го текстот погоре).



Пациенти со други зголемени фактори на ризик од крвање

Како и другите антиромботични лекови, Руфиксало не се препорачува кај пациенти со зголемен ризик од крвање, коишто имаат:

- конгенитални или стекнати нарушувања на крвавењето;
- неконтролирана артериска хипертензија;
- друга гастроинтестинална болест без активен улкус, што може да предизвика компликации со крвање (на пр. инфламаторно заболување на цревата, езофагитис, гастритис и гастроезофагеален рефлукс);
- васкуларна ретинопатија;
- бронхиектазии или историја на пулмонално крвање.

Други контраиндикации

Руфиксало е контраиндициран за време на бременост и на доене. Жени во репродуктивниот период мора да избегнуваат забременување за време на лекувањето со Руфиксало. Руфиксало е контраиндициран во случај на преосетливост на активната супстанција или на некој од ексципиентите.

Предозирање

Поради ограничена апсорпција, максимален ефект, без дополнително зголемување на средните плазматски изложувања, се очекува при супратерапевтски дози од 50 mg Руфиксало и повеќе.

Може да се земе предвид употреба на активен јаглен заради намалување на апсорпцијата во случај на прекумерно дозирање.

Доколку се појават компликации од крвање кај пациентите коишто земаат Руфиксало, следната доза Руфиксало треба да се одложи или да се прекине на соодветен начин. Индивидуализираниот пристап во лекувањето на крвавењата опфаќа:

- симптоматска терапија, како механичка компресија, хируршка интервенција и надополнување на течностите;
- хемодинамска поддршка, крвни деривати или трансфузија на крвни компоненти;
- ако крвавењето не може да се контролира со горенаведените мерки треба да се земе предвид примена на специфичен фактор Ха инхибитор (андексанет алфа) или специфичен агенс за поттикнување на коагулацијата како концентрат на протромбински комплекс (PCC), активиран концентрат на протромбински комплекс (aPCC) или рекомбинантен фактор VIIa (rFVIIa). Сепак, засега има многу ограничени клинички искуства со употребата на овие препарати кај пациенти коишто примаат Руфиксало.



Поради високото врзување на Руфиксало за плазматските протеини, не се очекува негово отстранување по пат на дијализирање.

Коагулациски тестови

При примена на Руфиксало не е потребно рутинско следење на коагулациските фактори/хемостаза. Но, мерењето на нивото на Руфиксало во крвта може да биде корисно во одредени ситуации каде информацијата за изложеноста на лекот Руфиксало може да помогне во донесување клинички одлуки, како на пример при предозирање и при итна хируршка интервенција.

За мерење на нивоата на ривароксабан во моментот на пазарот достапни се тестови за антифакторот Ха со специфични калибратори за ривароксабан.

Доколку постои клиничка индикација, тогаш хемостатскиот статус може да биде одреден преку протромбинското време (PT) користејќи Неопластин, како што е опишано во *Збирниот извештај за особините на лекот*.

Вредностите на следниве параметрите за коагулација се покачени: протромбинското време (PT), активираното парцијално тромбoplastинско време (aPTT) и пресметниот меѓународен нормализиран однос (INR). Тестирањето на INR било развиено за одредување на ефектите на ВКА и поради тоа не е соодветно за мерење на активноста на Руфиксало.

Одлуката за дозирањето и за лекувањето не треба да се базира на резултатите од INR, освен кога се преминува од Руфиксало на ВКА, како што е исто така неопходно опишано.



Дозирање кај возрасни

Индикација	Дозирање	Посебни популации
Превенција од мозочен удар и од системска емболија кај возрасни пациенти со невалвуларна атријална фибрилација ^a	Руфиксало од 20 mg еднаш дневно	Пациенти со бубрежно оштетување (клиренс на креатининот 15 – 49 ml/min) ^b – Руфиксало од 15 mg еднаш дневно. Перкутана коронарна интервенција (PCI) за поставување стент во период максимум до 12 месеци – Руфиксало од 15 mg еднаш дневно плус инхибитор на P2Y ₁₂ (пр. клопидогрел). Перкутана коронарна интервенција (PCI) со поставување стент кај пациенти со бубрежно оштетување (клиренс на креатининот 30 – 49 ml/min) ^b Руфиксало од 10 mg еднаш дневно плус инхибитор на P2Y ₁₂ (пр. клопидогрел).
Лекување ДВТ и БЕ ^c и превенција од повторувачки ДВТ и БЕ кај возрасни пациенти	Лекување и превенција на рекуренти, од 1. – 21. ден: Руфиксало од 15 mg двапати дневно Превенција од рекуренца, од 22. ден и понатаму: Руфиксало од 20 mg еднаш дневно Проширена превенција од рекуренти, од 7. месец и понатаму Руфиксало од 10 mg еднаш дневно Проширена превенција од рекуренти, од 7. месец и понатаму Руфиксало од 20 mg еднаш дневно кај пациенти за коишто бе	Пациенти со бубрежно оштетување (клиренс на креатининот 15 – 49 ml/min) ^b Лекување и превенција од рекуренти, од 1. – 21. ден: Руфиксало од 15 mg двапати дневно. Потоа Руфиксало од 15 mg еднаш дневно наместо Руфиксало од 20 mg еднаш дневно ако оценетиот ризик од крвање кај пациентот го надминува ризикот од повторувачката ДВТ или БЕ.



	<p>смета дека имаат висок ризик од повторувачка ДВТ или БЕ, како пациенти:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ со комплицирани коморбидитети; ▪ коишто развиле повторувачка ДВТ или БЕ, со продолжена превенција со Руфиксало од 10 mg еднаш дневно. 	
<p>Превенција од венска тромбоемболија кај возрасни пациенти подложени на елективна операција за замена на колк или на колено</p>	<p>Руфиксало од 10 mg еднаш дневно</p>	
<p>Превенција од атеротромботични појави кај возрасни пациенти со коронарна артериска болест (КАБ) или со симптоматска периферна артериска болест (ПАБ) и со висок ризик од исхемични појави</p>	<p>Руфиксало од 2,5 mg двапати дневно, во комбинација со ацетилсалицилна киселина 75 до 100 mg/ден</p>	
<p>Превенција од атеротромботични појави кај возрасни пациенти по акутен коронарен синдром (АКС) со зголемени срцеви биомаркери</p>	<p>Руфиксало од 2,5 mg двапати дневно, во комбинација со стандардна анти тромбоцитна терапија (само ацетилсалицилна киселина 75 – 100 mg/ден или ацетилсалицилна киселина 75 – 100 mg/ден со 75 mg/ден клопидогрел или со стандардна доза тиклопидин)</p>	

Таблетите Руфиксало од 15 mg и од 20 mg мора да се земаат со храна.

Пациентите коишто не се во можност да ги голтнат целите таблети Руфиксало може да ја скршат таблетата и да ја измешаат со вода или со пире од јаболки, непосредно пред употребата, и да ја испијат.

^{a)} Со еден или со повеќе фактори на ризик, како што се конгестивна срцева слабост, хипертензија, возраст над 75 години, дијабетес мелитус, претходен мозочен удар или транзиторна исхемична атака.

^{b)} Користете со претпазливост кај пациенти со клиренс на креатининот 15 – 29 ml/min и кај пациенти со бубрежно оштетување коишто истовремено примаат и други лекови што ги зголемуваат плазматските концентрации на ривароксабан.

¹⁾ Не се препорачува како алтернатива на нефракциониран хепарин кај пациенти со БЕ, коишто се хемодинамски нестабилни или имаат потреба од тромболиза или за белодробна емболектомија.



Пријавување несакани реакции

По добивање на решението за ставање на лекот во промет важно е пријавување на секое сомнение за несакани реакции предизвикани од овој лек. Со тоа се овозможува следење на степенот на придобивката и на ризикот од лекот. Несаканите реакции од лековите може да ги пријавите во *Националниот центар за фармаковигиланца* при *Агенцијата за лекови и медицински средства* (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54, кат 1) или по електронски пат преку веб-страницата на *Агенцијата*: <http://malmed.gov.mk/>.

Сите несакани реакции можете да ги пријавите и на компанијата Алкалоид АД Скопје по пат на:

Телефон: + 389 2 3104 000

На web страната на Алкалоид АД Скопје: <https://www.alkaloid.com.mk/prijavete-nesakana-reakcija-na-lek.nspх>

Електронска пошта на pharmacovigilance@Alkaloid.com.mk

