VODIČ ZA PROPISIVAČE ZA LIJEK

RIVAROKSABAN/ACETILSALICILATNA KISELINA

Ovaj vodič predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka koji sadrži rivaroksaban/acetilsalicilatnu kiselinu u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova).

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

Glavni identificirani rizik: krvarenje.

- Procijeniti omjer koristi/rizika prije i tijekom liječenja; prekinuti terapiju kod teškog krvarenja

Sadržaj

KARTICA ZA BOLESNIKA **4**

VODIČ ZA PROPISIVAČE **4**

PREPORUKE ZA DOZIRANJE **4**

Akutni koronarni sindrom (AKS): **4**

Bolest koronarnih arterija (BKA)/simptomatska bolest perifernih arterija (BPA): **5**

Akutni koronarni sindrom (AKS), bolest koronarnih arterija (BKA) ili simptomatska bolest perifernih arterija (BPA) **5**

Istodobna primjena s antitrombocitnom terapijom **5**

Propuštena doza **5**

Posebne populacije **5**

Oštećenje bubrega *5*

Oštećenje jetre *5*

Starija populacija *5*

Pedijatrijska populacija *5*

NAČIN PRIMJENE **6**

Oralna primjena **6**

Perioperativno liječenje **6**

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija **6**

PRIJELAZI TERAPIJE **7**

S vitamina K antagonista (VKA) → na lijek rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina **7**

S lijeka rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina → na VKA **8**

S parenteralnih antikoagulansa → na lijek rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina **8**

S lijeka rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina → na parenteralne antikoagulanse **8**

Populacije s potencijalno većim rizikom od krvarenja **8**

Bolesnici koji istodobno primaju druge lijekove **9**

Bolesnici s drugim čimbenicima rizika za krvarenje **9**

Bolesnici s malignim bolestima **10**

Predoziranje **10**

Zbrinjavanje krvarenja **10**

Koagulacijsko testiranje **11**

PRIJAVLJIVANJE NUSPOJAVA.....11

KARTICA ZA BOLESNIKA

Kartica za bolesnika daje se svakom bolesniku kojem je propisan lijek rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina unutar pakiranja proizvoda.

Bolesniku ili njegovom skrbniku potrebno je objasniti implikacije liječenja antikoagulantnom terapijom te razgovarati o važnosti pridržavanja propisane terapije, znakovima krvarenja i kada potražiti medicinsku pomoć.

Kartica za bolesnika informira liječnike i stomatologe o antikoagulantnoj terapiji bolesnika i sadrži kontakt podatke za hitne slučajeve.

Bolesnika treba uputiti da karticu nosi sa sobom u svakom trenutku i pokaže je svakom zdravstvenom radniku.

VODIČ ZA PROPISIVAČE

Vodič za propisivanje pruža preporuke za primjenu lijeka rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina kako bi se tijekom liječenja smanjio rizik od krvarenja.

Za dodatne informacije i pojedinosti o lijeku rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina, molimo pogledajte Sažetak opisa svojstava lijeka (SmPC).

Vodič za propisivače ne zamjenjuje SmPC. Prije propisivanja također pročitajte SmPC za rivaroksaban/acetilsalicilatnu kiselinu.

PREPORUKE ZA DOZIRANJE

Akutni koronarni sindrom (AKS):

Bolesnici moraju uzimati jednu kapsulu lijeka rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina dvaput dnevno samostalno ili uz dnevnu dozu od 75 mg klopidogrela ili standardnu dnevnu dozu tiklopidina.

Liječenje treba redovito pratiti kod svakog pojedinog bolesnika, uzimajući u obzir rizik od ishemijskih događaja u odnosu na rizik od krvarenja. Produženje liječenja dulje od 12 mjeseci treba provoditi individualno, jer je iskustvo do 24 mjeseca ograničeno.

Liječenje lijekom rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina treba započeti što je prije moguće nakon stabilizacije AKS -a (uključujući postupke revaskularizacije); najranije 24 sata nakon prijema u bolnicu i u trenutku kada bi se parenteralna antikoagulantna terapija uobičajeno prekinula.

Bolest koronarnih arterija (BKA)/simptomatska bolest perifernih arterija (BPA):

Bolesnici moraju uzimati jednu kapsulu lijeka rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina dvaput dnevno.

U bolesnika nakon uspješnog postupka revaskularizacije donjeg ekstremiteta (kirurškog ili endovaskularnog, uključujući hibridne postupke) zbog simptomatske BPA, liječenje se ne smije započeti dok se ne postigne hemostaza.

Trajanje liječenja treba odrediti za svakog pojedinog bolesnika na temelju redovitih procjena te uzimajući u obzir rizik od trombotskih događaja u odnosu na rizik od krvarenja.

Akutni koronarni sindrom (AKS), bolest koronarnih arterija (BKA) ili simptomatska bolest perifernih arterija (BPA)

Istodobna primjena s antitrombocitnom terapijom

U bolesnika s akutnim trombotskim događajem ili nakon vaskularnog zahvata koji zahtijevaju dvojnu antitrombocitnu terapiju, nastavak liječenja lijekom rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina treba procijeniti ovisno o vrsti događaja ili zahvata te režimu antitrombocitne terapije.

Propuštena doza

Ako se doza propusti, bolesnik treba nastaviti uzimati redovitu dozu prema preporuci u sljedećem predviđenom terminu. Doza se ne smije udvostručiti kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Posebne populacije

Oštećenje bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 50 – 80 ml/min) ili umjerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 30 – 49 ml/min).

Oštećenje jetre

Rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina je kontraindiciran u bolesnika s bolestima jetre povezanima s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja, uključujući bolesnike s cirozom klasifikacije Child-Pugh B i C. Potreban je pažljiv medicinski nadzor kod bolesnika s oštećenjem jetre koji se liječe lijekom rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina.

Starija populacija

Nije potrebna prilagodba doze.

Rizik od krvarenja povećava se starenjem.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina u djece u dobi od 0 do 18 godina nisu utvrđene. Nema dostupnih podataka. Stoga se rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina ne preporučuje za primjenu u djece mlađe od 18 godina.

NAČIN PRIMJENE

Oralna primjena

Rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina namijenjen je za oralnu primjenu.

Kapsule se mogu uzimati s hranom ili bez nje.

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijele kapsule, kapsule se mogu otvoriti, a sadržaj kapsule se može usitniti i pomiješati s vodom neposredno prije primjene te primijeniti oralno.

Perioperativno liječenje

Ako je potreban invazivni postupak ili kirurška intervencija, liječenje lijekom rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina treba, ako je moguće i na temelju kliničke procjene liječnika, prekinuti najmanje 12 sati prije zahvata. Ako bolesnik treba biti podvrgnut planiranom kirurškom zahvatu i antitrombocitni učinak nije poželjan, liječenje lijekom rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina treba prekinuti jer inhibitori agregacije trombocita mogu uzrokovati produljenje vremena krvarenja i povećanu sklonost krvarenju.

Ako se zahvat ne može odgoditi, potrebno je procijeniti povećani rizik od krvarenja u odnosu na hitnost zahvata.

Liječenje lijekom rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina treba ponovno započeti što je prije moguće nakon invazivnog postupka ili kirurške intervencije, pod uvjetom da kliničko stanje to dopušta i da je postignuta odgovarajuća hemostaza, prema procjeni nadležnog liječnika.

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Kod primjene neuroaksijalne anestezije (spinalne/epiduralne) ili spinalne/epiduralne punkcije, bolesnici liječeni antitrombocitnim lijekovima za prevenciju tromboembolijskih komplikacija izloženi su riziku razvoja epiduralnog ili spinalnog hematoma, što može dovesti do dugotrajne ili trajne paralize. Rizik od tih događaja može biti povećan postoperativnom primjenom trajnih epiduralnih katetera ili istodobnom primjenom lijekova koji utječu na hemostazu. Rizik se također može povećati traumatskom ili ponovljenom epiduralnom ili spinalnom punkcijom.

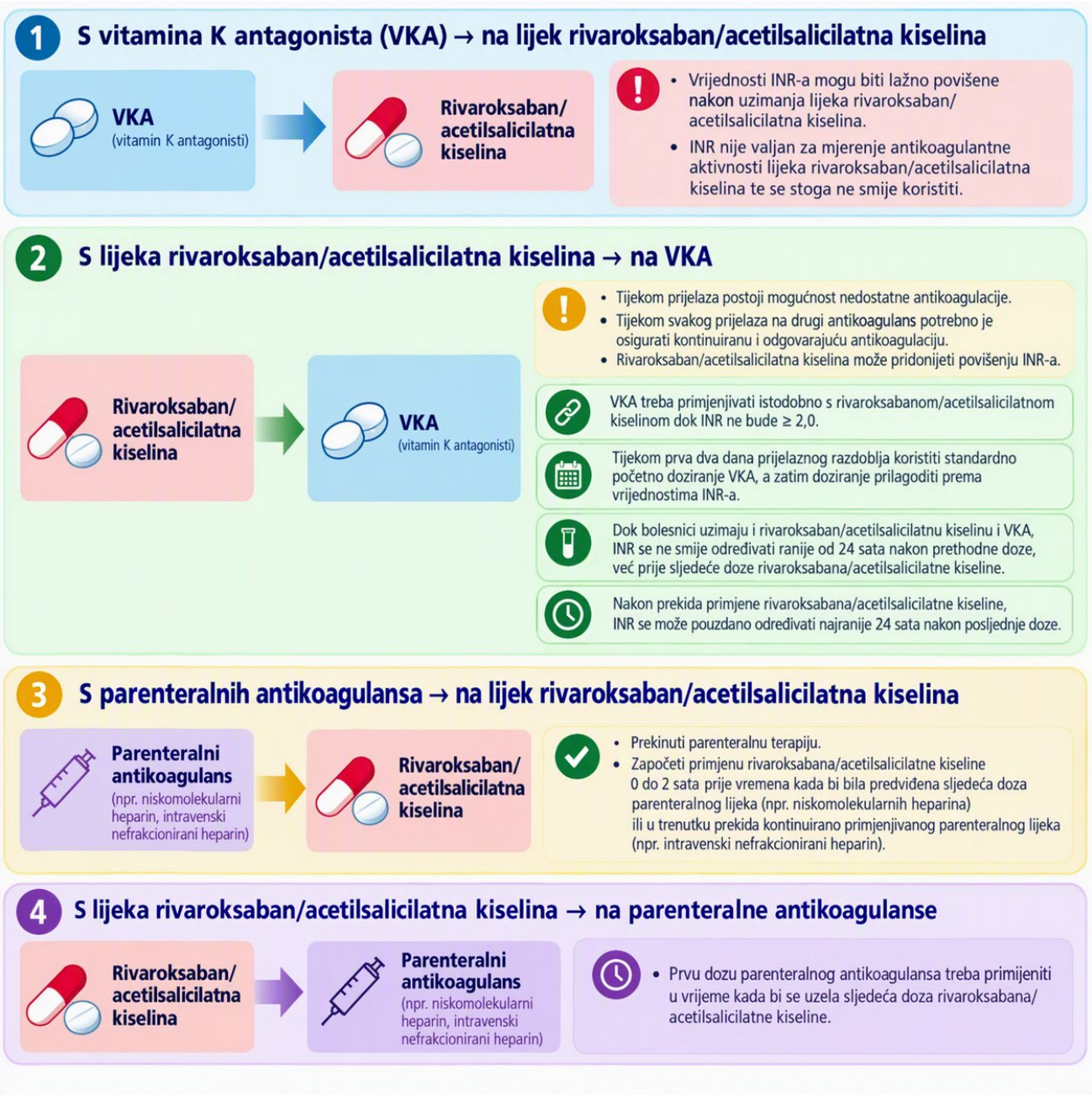
Bolesnike treba često pratiti radi znakova i simptoma neurološkog oštećenja (npr. utrnulost ili slabost nogu, poremećaji funkcije crijeva ili mokraćnog mjehura). U slučaju pojave neuroloških simptoma nužna je hitna dijagnostika i liječenje. Prije neuroaksijalne intervencije liječnik treba procijeniti moguću korist u odnosu na rizik kod bolesnika koji su na antikoagulantnoj terapiji ili koji će primiti antikoagulantnu terapiju radi tromboprofilakse. Ne postoji kliničko iskustvo s primjenom lijeka rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina u tim situacijama.

Može biti potrebno prekinuti primjenu lijeka rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina jer inhibitori agregacije trombocita obično povećavaju rizik od krvarenja i mogu produljiti vrijeme krvarenja.

Kako bi se smanjio potencijalni rizik od krvarenja povezan s istodobnom primjenom rivaroksabana i neuroaksijalne (epiduralne/spinalne) anestezije ili spinalne punkcije, potrebno je uzeti u obzir farmakokinetički profil rivaroksabana. Postavljanje ili uklanjanje epiduralnog katetera ili izvođenje lumbalne punkcije najbolje je provesti kada se procijeni da je antikoagulantni učinak rivaroksabana

nizak. Međutim, točno vrijeme potrebno za postizanje dovoljno niskog antikoagulantnog učinka kod svakog pojedinog bolesnika nije poznato.

PRIJELAZI TERAPIJE



S vitamina K antagonista (VKA) → na lijek rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina

Kod prelaska bolesnika s VKA na lijek rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina, vrijednosti međunarodnog normaliziranog omjera (INR) mogu biti lažno povišene nakon uzimanja lijeka rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina. INR nije valjan za mjerenje antikoagulantne aktivnosti lijeka rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina te se stoga ne smije koristiti.

S lijeka rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina → na VKA

Tijekom prijelaza s lijeka rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina na VKA postoji mogućnost nedostatne antikoagulacije. Tijekom svakog prijelaza na drugi antikoagulans potrebno je osigurati kontinuiranu i odgovarajuću antikoagulaciju. Treba napomenuti da rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina može pridonijeti povišenju INR-a.

Kod bolesnika koji prelaze s lijeka rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina na VKA, VKA treba primjenjivati istodobno dok INR ne bude ≥ 2,0. Tijekom prva dva dana prijelaznog razdoblja treba koristiti standardno početno doziranje VKA, a zatim doziranje prilagoditi prema vrijednostima INR-a. Dok bolesnici uzimaju i lijek rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina i VKA, INR se ne smije određivati ranije od 24 sata nakon prethodne doze, već prije sljedeće doze lijeka rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina. Nakon prekida primjene lijeka rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina, INR se može pouzdano određivati najmanje 24 sata nakon posljednje doze.

S parenteralnih antikoagulansa → na lijek rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina

Kod bolesnika koji trenutačno primaju parenteralni antikoagulans, potrebno je prekinuti parenteralnu terapiju i započeti primjenu lijeka rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina 0 do 2 sata prije vremena kada bi bila predviđena sljedeća doza parenteralnog lijeka (npr. niskomolekularnih heparina) ili u trenutku prekida kontinuirano primjenjivanog parenteralnog lijeka (npr. intravenski nefrakcionirani heparin).

S lijeka rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina → na parenteralne antikoagulanse

Prvu dozu parenteralnog antikoagulansa treba primijeniti u vrijeme kada bi se uzela sljedeća doza lijeka rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina.

Populacije s potencijalno većim rizikom od krvarenja

Kao i svi antikoagulansi, rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina može povećati rizik od krvarenja. Stoga je lijek rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina kontraindiciran u bolesnika s:

- aktivnim, klinički značajnim krvarenjem
- lezijom ili stanjem koje se smatra značajnim rizikom za veliko krvarenje. To može uključivati trenutačni ili nedavni gastrointestinalni ulkus, prisutnost malignih neoplazmi s visokim rizikom od krvarenja, nedavnu ozljedu mozga ili kralježnice, nedavni kirurški zahvat na mozgu, kralježnici ili oku, nedavno intrakranijalno krvarenje, poznate ili suspektne varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili velike intrakralježnične ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti
- hemoragijsku dijatezu
- istodobno liječenje bilo kojim drugim antikoagulansima, npr. nefrakcioniranim heparinom (UFH), niskomolekularnim heparinima (enoksaparin, dalteparin itd.), derivatima heparina (fondaparinuks itd.), oralnim antikoagulansima (varfarin, dabigatran eteksilat, apiksaban itd.), osim u posebnim okolnostima prijelaza s jednog antikoagulansa na drugi ili kada se

UFH primjenjuje u dozama potrebnima za održavanje prohodnosti centralnog venskog ili arterijskog katetera

- istodobno liječenje AKS-a uz antitrombocitnu terapiju kod bolesnika s prethodnim moždanim udarom ili tranzitornom ishemijskom atakom (TIA)
- istodobno liječenje BKA/BPA uz acetilsalicilatnu kiselinu (ASK) kod bolesnika s prethodnim hemoragijskim ili lakunarnim infarktom ili bilo kojim moždanim udarom unutar mjesec dana
- istodobno liječenje metotreksatom u dozi od 15 mg ili više tjedno
- bolest jetre povezana s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja, uključujući bolesnike s cirozom klasifikacije Child-Pugh B i C

Bolesnici koji istodobno primaju druge lijekove

- sistemski azolni antimikotici (kao što su ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol) ili inhibitori HIV proteaze (npr. ritonavir): primjena lijeka rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina se ne preporučuje
- potreban je oprez u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji utječu na hemostazu, kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), ASK, inhibitori agregacije trombocita ili selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina i inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina
- bolesnici s AKS-om i bolesnici s BKA/BPA: bolesnici liječeni lijekom rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina i antitrombocitnim lijekovima trebaju istodobno primati NSAIL samo ako korist nadmašuje rizik od krvarenja
- interakcija s eritromicinom, klaritromicinom ili flukonazolom vjerojatno nije klinički značajna u većine bolesnika, ali može biti potencijalno značajna u bolesnika visokog rizika

Studije interakcija provedene su samo u odraslih. Opseg interakcija u pedijatrijskoj populaciji nije poznat. Navedena upozorenja treba uzeti u obzir i za pedijatrijsku populaciju.

Bolesnici s drugim čimbenicima rizika za krvarenje

- kao i drugi antitrombotici, lijek rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina se ne preporučuje u bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja, kao što su:
- kongenitalni ili stečeni poremećaji krvarenja
- nekontrolirana teška arterijska hipertenzija
- druge gastrointestinalne bolesti bez aktivne ulceracije koje mogu potencijalno dovesti do krvarenja (npr. upalne bolesti crijeva, ezofagitis, gastritis i gastroezofagealna refluksna bolest)
- vaskularna retinopatija
- bronhiektazije ili anamneza plućnog krvarenja

Bolesnici s malignim bolestima

Bolesnici s malignim bolestima mogu istodobno imati povećan rizik od krvarenja i tromboze. Individualnu korist antitrombotskog liječenja treba procijeniti u odnosu na rizik od krvarenja kod bolesnika s aktivnim karcinomom, ovisno o lokalizaciji tumora, antineoplastičnoj terapiji i stadiju bolesti. Tumori smješteni u gastrointestinalnom ili genitourinarnom sustavu povezani su s povećanim rizikom od krvarenja tijekom liječenja lijekom rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina.

U bolesnika s malignim neoplazmama visokog rizika od krvarenja primjena lijeka rivaroksaban/acetilsalicilatna kiselina je kontraindicirana.

Predoziranje

U slučaju predoziranja bolesnika treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave krvarenja i drugih nuspojava.

Dostupan je specifični antidot (andeksanet alfa) koji antagonizira farmakodinamički učinak rivaroksabana.

Može se razmotriti primjena aktivnog ugljena radi smanjenja apsorpcije u slučaju predoziranja.

Zbrinjavanje krvarenja

Ako se kod bolesnika koji prima rivaroksaban javi krvarenje, sljedeću dozu treba odgoditi ili liječenje prekinuti prema potrebi. Poluvijek rivaroksabana iznosi približno 5 do 13 sati. Liječenje treba individualizirati ovisno o težini i lokalizaciji krvarenja.

Po potrebi se može primijeniti odgovarajuće simptomatsko liječenje, kao što su mehanička kompresija (npr. kod teške epistakse), kirurška hemostaza, nadoknada tekućine i hemodinamska potpora, krvni pripravci (eritrociti ili svježe smrznuta plazma, ovisno o prisutnoj anemiji ili koagulopatiji) ili trombociti.

Ako se krvarenje ne može kontrolirati navedenim mjerama, treba razmotriti primjenu specifičnog antidota za inhibitore faktora Xa (andeksanet alfa) ili specifičnih prokoagulacijskih lijekova, kao što su koncentrat protrombinskog kompleksa (PCC), aktivirani koncentrat protrombinskog kompleksa (APCC) ili rekombinantni faktor VIIa (r-FVIIa). Međutim, trenutačno postoji vrlo ograničeno kliničko iskustvo s primjenom tih lijekova u bolesnika koji primaju rivaroksaban. Preporuke se temelje i na ograničenim nekliničkim podacima. Ponovna primjena rekombinantnog faktora VIIa može se razmotriti i prilagoditi ovisno o poboljšanju krvarenja. Ovisno o lokalnoj dostupnosti, u slučaju velikog krvarenja treba razmotriti savjetovanje sa stručnjakom za koagulaciju.

Ne očekuje se da protamin-sulfat i vitamin K utječu na antikoagulantni učinak rivaroksabana. Iskustvo s primjenom traneksamične kiseline je ograničeno, a s aminokaproičnom kiselinom i aprotininom nema iskustva u bolesnika koji primaju rivaroksaban. Ne postoji znanstveno utemeljenje niti iskustvo s primjenom sistemskog hemostatika dezmopresina u tih bolesnika. Zbog visokog stupnja vezanja za proteine plazme, ne očekuje se da se rivaroksaban može ukloniti dijalizom.

Koagulacijsko testiranje

Aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (aPTT) i HepTest također se produžuju ovisno o dozi, ali se ne preporučuju za procjenu farmakodinamičkog učinka rivaroksabana. Tijekom liječenja rivaroksabanom rutinsko praćenje koagulacijskih parametara nije potrebno. Međutim, ako je klinički indicirano, razine rivaroksabana mogu se mjeriti kalibriranim kvantitativnim anti-faktor Xa testovima.

PRIJAVLJIVANJE NUSPOJAVA

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Sve sumnje na nuspojave potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). HALMED poziva zdravstvene radnike da prijave sumnje na nuspojave putem informacijskog sustava OPeN koji je dostupan na internetskim stranicama HALMED-a (https://open.halmed.hr).