
VODIČ ZA LEKARE

za lek Risagal (rivaroksaban)

Verzija 1, januar 2026.

A decorative graphic in the bottom right corner consisting of a large purple chevron pointing upwards and to the right, and three vertical bars of varying heights (two purple, one grey) positioned below it.

Vodič za lekare

Ovaj Vodič predstavlja deo edukativnog materijala čija je svrha dodatna minimizacija i prevencija rizika od krvarenja povezanog sa primenom leka Risagal (rivaroksaban).

Vodič je odobrila Agencija za lekove i medicinska sredstva (ALIMS).

Informacije date u ovom Vodiču ne zamenjuju one navedene u Sažetak karakteristika leka.

Pre propisivanja leka Risagal, molimo Vas da pročitate Sažetak karakteristika leka.

Ovaj edukativni materijal možete pronaći na sajtu ALIMS-a u delu Farmakovigilanca/Edukativni materijali.

Sažetak važnih rizika i preporuka za njihovu prevenciju i/ili minimizaciju

- Detalji o populacijama koje mogu biti pod većim rizikom od krvarenja
- Preporuke za smanjenje doze u rizičnim populacijama
- Smernice u vezi sa prelaskom sa terapije rivaroksabanom i na terapiju rivaroksavanom
- Potreba da se tablete od 15 mg i 20 mg uzimaju sa hranom
- Terapija predoziranja
- Primena testova koagulacije i njihovo tumačenje
- Potreba da se svim pacijentima objasni:
 - Znaci i simptomi krvarenja i kada treba potražiti medicinsku pomoć
 - Važnost pridržavanja terapije
 - Potreba za uzimanjem tableta od 15 mg i 20 mg sa hranom
 - Neophodnost da sa sobom uvek nose Karticu sa upozorenjima za pacijenta koja se nalazi u svakom pakovanju leka
 - Potreba da obaveste zdravstvene radnike da uzimaju rivaroksaban ako moraju na hirušku intervenciju ili invazivnu proceduru

SADRŽAJ

Kartica sa upozorenjima za pacijenta	5
Preporuke za doziranje	5
Prevenција moždanog udara kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom	5
Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega	6
Trajanje terapije	6
Propuštena doza	6
Pacijenti sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom koji se podvrgavaju PCI (perkutana koronarna intervencija) sa postavljanjem stenta	6
Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji	6
Terapija tromboze dubokih vena (TDV) i plućne embolije (PE) i prevencija rekurentne TDV i PE	6
Pacijenti sa TDV/PE i oštećenjem funkcije bubrega	7
Trajanje terapije	8
Propuštena doza	8
Prevenција aterotrombotskih događaja kod odraslih pacijenata koji imaju bolest koronarnih arterija (BKA) ili simptomatsku bolest perifernih arterija (BPA) sa visokim rizikom od ishemijskih događaja	8
Prevenција aterotrombotskih događaja kod odraslih pacijenata posle akutnog koronarnog sindroma (AKS) sa povećanim vrednostima srčanih markera	10
Prevenција venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu zamene kuka ili kolena	11
Trajanje terapije	12
Propuštena doza	12
Oralna primena	12
Uzimanje leka tokom operativnog zahvata	12
Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija	13
Prelazak sa antagonistama vitamina K (VKA) na lek RISAGAL	14
Prelazak sa leka RISAGAL na VKA	15
Prelazak sa parenteralnih antikoagulanasa na lek RISAGAL	15
Prelazak sa leka RISAGAL na parenteralne antikoagulanse	16
Pacijenti sa potencijalno većim rizikom od krvarenja	16
Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega	16
Pacijenti koji istovremeno primaju druge lekove	17
Pacijenti sa drugim faktorima rizika od krvarenja	17
Pacijenti sa karcinomom	18
Ostale kontraindikacije	18
Predoziranje	18
Testovi koagulacije	19
Pregled doziranja	19
Prijavlivanje neželjenih dejstava	22

Kartica sa upozorenjima za pacijenta

Svaki pacijent kome je propisan lek Risagal dobiće Karticu sa upozorenjima za pacijenta, koja se nalazi u svakom pakovanju leka.

Molimo Vas da objasnite specifičnosti antikoagulantne terapije pacijentima i/ili negovateljima, a naročito ukažite na sledeće:

- da je potrebno redovno uzimanje leka
- da je lek potrebno uzeti sa hranom (samo za 15 mg i 20 mg)
- kako da prepoznaju znake ili simptome krvarenja
- kada da potraže medicinsku pomoć

Kartica sa upozorenjima za pacijenta je namenjena da obavesti lekare i stomatologe o antikoagulantnoj terapiji koju pacijent koristi i sadrži kontakt informacije za hitne slučajeve.

Molimo Vas da pacijentima date instrukciju da Karticu sa upozorenjima stalno nose sa sobom i da je pokažu svakom zdravstvenom radniku. Takođe Vas molimo da uputite pacijenta da označi odgovarajući kvadratić na Kartici sa upozorenjima za pacijenta koji odgovara dozi koju uzimaju.

Preporuke za doziranje

Prevenција moždanog udara kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom

Preporučena doza za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom je 20 mg jednom dnevno.

Šema doziranja	
Kontinuirana terapija	
Risagal 20 mg jednom dnevno*	
20 mg	UZIMATI SA HRANOM

*Kod pacijenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega preporučena doza je 15 mg jednom dnevno

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod pacijenata sa umerenim (klirens kreatinina 30-49 mL/min) ili teškim (klirens kreatinina 15-29 mL/min) oštećenjem funkcije bubrega, preporučena doza je 15 mg jednom dnevno. Lek Risagal treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15 – 29 mL/min), a ne preporučuje se upotreba kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 15 mL/min.

Lek Risagal treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega koji istovremeno primenjuju druge lekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi.

Trajanje terapije

Terapiju lekom Risagal treba nastaviti u dužem periodu pod uslovom da je korist u prevenciji moždanog udara veća u odnosu na rizik od krvarenja.

Propuštena doza

Ako se propusti doza, pacijent treba odmah da uzme lek Risagal i da nastavi narednog dana sa uzimanjem jednom dnevno kako je preporučeno. Pacijent ne treba da uzme dve doze leka tokom istog dana kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Pacijenti sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom koji se podvrgavaju PCI (perkutana koronarna intervencija) sa postavljanjem stenta

Postoji ograničeno iskustvo kod upotrebe niže doze leka Risagal, 15 mg jednom dnevno (odnosno 10 mg leka Risagal jednom dnevno kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30 – 49 mL/min)) kao dodatak P2Y12 inhibitoru najduže 12 meseci kod pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom, kojima je potrebna oralna antikoagulantna terapija i koji se podvrgavaju PCI sa postavljanjem stenta.

Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji

Primena leka Risagal može da se započne, ili da se nastavi kod pacijenata čije stanje može da zahteva kardioverziju.

Kod transezofagealnim ehokardiogramom (TEE) vođene kardioverzije, kod pacijenata koji prethodno nisu bili na terapiji antikoagulansima, terapiju lekom Risagal treba započeti najmanje 4 sata pre kardioverzije da bi se osigurala adekvatna antikoagulacija. Za sve pacijente pre izvođenja kardioverzije potrebno je potvrditi da je lek Risagal uziman kako je propisano. Odluku o sprovođenju i trajanju terapije treba doneti uskladu sa preporukama za antikoagulantnu terapiju pacijenata koji se podvrgavaju kardioverziji.

Terapija tromboze dubokih vena (TDV) i plućne embolije (PE) i prevencija rekurentne TDV i PE

Pacijenti inicijalno uzimaju terapiju od 15 mg **dva puta dnevno** tokom prve tri nedelje. Posle ove inicijalne terapije sledi 20 mg **jednom dnevno** tokom perioda kontinuirane terapije.

ŠEMA DOZIRANJA			
Inicijalna terapija		Kontinuirana terapija	
Produžena terapija			
Risagal 15 mg dva puta dnevno		Risagal 20 mg jednom dnevno*	
UZETI SA HRANOM		UZETI SA HRANOM	
		Risagal 10 mg jednom dnevno UZETI SA ILI BEZ HRANE Ako je visok rizik od ponovne pojave VTE (npr. sa komplikovanim komorbiditetima ili rekurentna PE ili TDV tokom produžene prevencije sa 10 mg jednom dnevno), uzeti 20 mg jednom dnevno* sa hranom.	
DAN 1-21		OD 22. DANA	
15 mg 15 mg		20 mg	
		POSLE 6 MESECI	
		10 mg	

* Kod pacijenata sa TDV/PE i oštećenjem funkcije bubrega može biti razmotreno smanjenje doze.

Kada je indikovana produžena prevencija rekurentne TDV ili PE (nakon završetka terapije TDV ili PE u trajanju od najmanje 6 meseci), preporučena doza je 10 mg **jednom dnevno**. Kod pacijenata kod kojih se smatra da je rizik od rekurentne TDV ili PE veliki, kao što su pacijenti sa komplikovanim komorbiditetima ili kod kojih je rekurentna TDV ili PE nastala tokom produžene prevencije lekom Risagal 10 mg jednom dnevno, potrebno je razmotriti primenu leka Risagal u dozi od 20 mg **jednom dnevno**.

Risagal 10 mg se ne preporučuje za inicijalnu terapiju TDV ili PE tokom prvih 6 meseci.

Lek Risagal u obliku granula za oralnu suspenziju, nije dostupan u Republici Srbiji.

Pacijenti sa TDV/PE i oštećenjem funkcije bubrega

Pacijenti sa umerenim (klirens kreatinina 30-49 mL/min) ili teškim (klirens kreatinina 15-29 mL/min) oštećenjem funkcije bubrega koji uzimaju terapiju za akutnu TDV, akutnu PE i radi prevencije rekurentne TDV i PE, treba da primaju terapiju od 15 mg dva puta dnevno tokom prve tri nedelje.

Nakon toga, preporučena doza je 20 mg jednom dnevno. Smanjenje doze 20 mg jednom dnevno na 15 mg jednom dnevno treba razmotriti ako je procenjeni rizik od krvarenja kod pacijenta veći od rizika za rekurentnu TDV i PE. Preporuka za korišćenje 15 mg je bazirana na farmakokinetičkom modelu i nije ispitivana u ovim kliničkim okolnostima. Lek Risagal treba koristiti uz oprez kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15 – 29 mL/min) i ne preporučuje se primena kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 15 mL/min. Ukoliko je preporučena doza 10 mg jednom dnevno (nakon najmanje 6 meseci terapije), nije potrebno dodatno prilagođavanje preporučene doze.

Lek Risagal treba koristiti uz oprez kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega¹ koji istovremeno primaju druge lekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi.

Trajanje terapije

Kratkotrajnu terapiju (najmanje 3 meseca) treba razmotriti kod pacijenata sa TDV ili PE koje su izazvane većim prolaznim faktorom rizika (npr. nedavna velika operacija ili trauma).

Treba razmotriti dugotrajnu terapiju kod pacijenata sa provociranom TDV ili PE koje nisu povezane sa glavnim prolaznim faktorima rizika, neprovociranom TDV ili PE, ili istorijom rekurentne TDV ili PE.

Propuštena doza

- **Terapijski period uzimanja leka dva puta dnevno** (15 mg dva puta dnevno tokom prve tri nedelje): Ako se doza propusti, pacijent treba odmah da uzme lek Risagal da bi obezbedio količinu od 30 mg leka Risagal dnevno. U ovom slučaju se dve tablete od 15 mg mogu uzeti odjednom. Pacijent treba da nastavi redovno da uzima 15 mg dva puta dnevno narednog dana.
- **Terapijski period uzimanja leka jednom dnevno** (posle tri nedelje): Ako se neka doza propusti, pacijent treba odmah da uzme jednu dozu leka Risagal i da nastavi narednog dana sa uzimanjem leka jednom dnevno, kako je preporučeno. Pacijent ne treba da uzme dve doze leka tokom istog dana kako bi se nadoknadila propuštena doza.

¹ kod umereno oštećene funkcije bubrega (klirens kreatinina 30–49 mL/min) za rivaroksaban 10 mg

Prevenција aterotrombotskih događaja kod odraslih pacijenata koji imaju bolest koronarnih arterija (BKA) ili simptomatsku bolest perifernih arterija (BPA) sa visokim rizikom od ishemijskih događaja

Šema doziranja	
Individualno trajanje terapije	
Risagal 2,5 mg dva puta dnevno*	
2,5 mg	UZIMATI SA HRANOM ILI BEZ NJE

Pacijenti koji uzimaju rivaroksaban u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno takođe moraju da uzimaju acetilsalicilnu kiselinu (ASK) u dozi od 75–100 mg dnevno.

Kod pacijenata koji su uspešno prošli revaskularizaciju donjih ekstremiteta (hirurške ili endovaskularne, uključujući kombinovane procedure) zbog simptomatskog BPA, terapiju ne treba započeti pre nego što se postigne hemostaza (videti takođe odeljak 5.1 Sažetka karakteristika leka).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa umerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 30–49 mL/min). Rivaroksaban se mora primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 15–29 mL/min). Ne preporučuje se upotreba leka kod pacijenata sa klirensom kreatinina <15 mL/min.

Kod pacijenata sa umereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina od 30–49 mL/min) koji istovremeno primaju druge lekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi, lek se mora primenjivati sa oprezom.

Trajanje terapije

Trajanje terapije kod svakog pojedinačnog pacijenta treba odrediti na osnovu redovnih kontrola, a potrebno je uzeti u obzir rizik od trombotskih događaja u odnosu na rizik od krvarenja.

Istovremena primena sa antitrombocitnom terapijom

Kod pacijenata sa akutnim trombotskim događajem ili vaskularnom procedurom koja zahteva dvostruku antitrombocitnu terapiju, nastavak primene rivaroksabana u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno treba proceniti u zavisnosti od vrste događaja ili procedure i antitrombocitne terapije.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi kod pacijenata sa BKA/BPA

Kod pacijenata sa BKA/BPA sa visokim rizikom od ishemijskih događaja, ispitivana je efikasnost i bezbednost rivaroksabana u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa ASK.

Kod pacijenata koji su nedavno podvrgnuti revaskularizaciji donjih ekstremiteta zbog simptomatskog BPA, ispitivana je efikasnost i bezbednost rivaroksabana u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa antitrombocitnim lekovima: samo ASK ili ASK uz dodatnu kratkotrajnu primenu klopigogrela. Ako je potrebno, dvostruka antitrombocitna terapija klopigogrelom treba da bude kratkotrajna: treba izbegavati dugotrajnu dvostruku antitrombocitnu terapiju. Pacijentima koji su nedavno prošli uspešnu revaskularizaciju donjih ekstremiteta (hirurška ili endovaskularna, uključujući kombinovane procedure) zbog simptomatskog BPA je dozvoljeno da dodatno primaju standardnu dozu klopigogrela jednom dnevno tokom najviše 6 meseci (videti takođe odeljak 5.1 Sažetak karakteristika leka).

Terapija u kombinaciji sa drugim antitrombocitnim lekovima, npr. prasugrelom ili tikagrelorom, nije proučavana i ne preporučuje se.

Istovremena primena rivaroksabana 2,5 mg i ASK je kontraindikovana u terapiji BKA/BPA kod pacijenata sa prethodnim hemoragijskim ili lakunarnim moždanim udarom ili bilo kojom vrstom moždanog udara u poslednjih mesec dana. Terapiju rivaroksabanom od 2,5 mg treba izbegavati kod pacijenata sa prethodnim moždanim udarom ili tranzitornim ishemijskim napadom (TIA) koji primaju dvostruku antitrombocitnu terapiju.

Potreban je oprez pri istovremenoj primeni rivaroksabana sa ASK kod pacijenata sa BKA/BPA:

- starosti ≥ 75 godina. Odnos koristi i rizika terapije treba redovno procenjivati kod svakog pojedinačnog pacijenta
- manjom telesnom masom (< 60 kg)
- kod pacijenata sa BKA koji imaju tešku simptomatsku srčanu insuficijenciju. Podaci iz ispitivanja sugerisu da takvi pacijenti mogu imati manje koristi od lečenja rivaroksabanom (videti odeljak 5.1 Sažetka karakteristika leka za dodatna pojašnjenja).

Propuštena doza

Ako propusti dozu, pacijent treba da nastavi da uzima preporučenu dozu rivaroksabana od 2,5 mg prema rasporedu. Ne treba uzimati duplu dozu da bi se nadoknadila propuštena doza.

Prevenција aterotrombotskih događaja kod odraslih pacijenata posle akutnog koronarnog sindroma (AKS) sa povećanim vrednostima srčanih markera

Šema doziranja	
Individualno trajanje terapije	
Risagal 2,5 mg dva puta dnevno*	
2,5 mg	UZIMATI SA HRANOM ILI BEZ NJE

Dodatno, uz rivaroksaban 2,5 mg, pacijenti moraju svakod dana da uzimaju dozu od 75–100 mg acetilsalicilne kiseline ili dnevnu dozu od 75–100 mg acetilsalicilne kiseline uz dodatak dnevne doze od 75 mg klopido-grela ili uobičajene dnevne doze tiklopidina.

Preporučena doza rivaroksabana je 2,5 mg dva puta dnevno, koja se počinje što je pre moguće nakon stabilizacije akutnog koronarnog sindroma, a najranije 24 sata nakon prijema u bolnicu i u vreme kada bi se normalno prekinula parenteralna antikoagulantna terapija.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30–49 mL/min). Rivaroksaban se mora primenjivati

sa oprezom kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15–29 mL/min), a njegova primena se ne preporučuje kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 15 mL/min.

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30–49 mL/min) koji istovremeno primaju druge lekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi, lek se mora koristiti sa oprezom.

Trajanje terapije

Terapija se mora redovno procenjivati za svakog pojedinačnog pacijenta, odmeravajući rizik od ishemijskih događaja u odnosu na rizik od krvarenja. O produženju terapije koja je duža od 12 meseci mora se odlučiti za svakog pacijenta pojedinačno, jer je iskustvo upotrebe do 24 meseca ograničeno.

Istovremena primena sa antitrombocitnom terapijom

Kod pacijenata sa akutnim trombotskim događajem ili vaskularnom procedurom koja zahteva dvostruku antitrombocitnu terapiju, nastavak primene rivaroksabana u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno treba proceniti u zavisnosti od vrste događaja ili procedure i antitrombocitne terapije.

Ostala upozorenja i mere opreza kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom

Efikasnost i bezbednost rivaroksabana u dozi od 2,5 mg dva puta dnevno kod pacijenata sa nedavnim akutnim koronarnim sindromom ispitivane su pri primeni rivaroksabana u kombinaciji sa antitrombocitnim lekovima: ASK ili ASK uz dodatak klopido-grela/tiklopidina.

Terapija u kombinaciji sa drugim antitrombocitnim lekovima, npr. prasugrelom ili tikagrelorom, nije ispitivana pa se i ne preporučuje.

Potreban je oprez kada se rivaroksaban primenjuje sam sa ASK ili sa ASK i klopido-grelom ili tiklopidinom kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom:

- starosti ≥ 75 godina. Odnos koristi i rizika terapije treba redovno procenjivati kod svakog pojedinačnog pacijenta
- manjom telesnom masom (< 60 kg)

Istovremena primena rivaroksabana sa antitrombocitnim lekovima u terapiji akutnog koronarnog sindroma je kontraindikovana kod pacijenata sa prethodnim moždanim udarom ili prolaznim ishemijskim napadom (TIA).

Propuštena doza

Ako propusti dozu, pacijent treba da nastavi da uzima preporučenu dozu rivaroksabana od 2,5 mg prema rasporedu. Ne treba uzimati duplu dozu da bi se nadoknadila propuštena doza.

Prevenција venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu zamene kuka ili kolena

Preporučena doza leka Risagal je 10 mg uzeta oralnim putem, jednom dnevno. Prvu dozu treba primeniti 6–10 časova posle hirurške intervencije, pod uslovom da je postignuta hemostaza.

Šema doziranja	
Kontinuirana terapija	
Risagal 10 mg jednom dnevno*	
10 mg	UZIMATI SA ILI BEZ HRANE

Trajanje terapije

Trajanje terapije zavisi od individualnog rizika pacijenta od pojave venske tromboembolije, što je uslovljeno vrstom ortopedskog hirurškog zahvata.

- Preporučeno trajanje terapije kod pacijenata koji su podvrgnuti velikoj operaciji kuka je 5 nedelja.
- Preporučeno trajanje terapije kod pacijenata koji su podvrgnuti velikoj operaciji kolena je 2 nedelje.

Propuštena doza

Ako propusti dozu, pacijent treba odmah da uzme lek Risagal, a zatim od sledećeg dana da nastavi sa uzimanjem leka jednom dnevno, kao i ranije.

Oralna primena

Risagal 10 mg film tablete se mogu uzimati sa ili bez hrane.

Risagal 15 mg i 20 mg film tablete se moraju uzimati sa hranom. Uzimanje ovih doza zajedno sa hranom potpomaže potrebnu resorpciju leka i tako osigurava visoku bioraspoloživost nakon oralne primene.

Za pacijente koji ne mogu da progutaju celu tabletu, tableta leka Risagal se može usitniti i pomešati sa vodom ili kašom od jabuke, neposredno pre primene leka i uzme oralno. Nakon primene usitnjene film tablete leka Risagal od 15 mg ili 20 mg, odmah treba uneti hranu.

Usitnjena tableta leka se takođe može primeniti kroz gastričnu sondu nakon što se potvrdi da je sonda pravilno postavljena u želudac. Usitnjenu tabletu treba primeniti sa malom količinom vode kroz gastričnu sondu, nakon čega sondu treba isprati vodom. Nakon primene usitnjene film tablete leka Risagal od 15 mg ili 20 mg, odmah treba primeniti enteralnu ishranu.

Uzimanje leka tokom operativnog zahvata

Ako je potrebno sprovesti invazivnu proceduru ili hiruršku intervenciju, ako je moguće i na osnovu kliničke procene lekara primenu leka Risagal 10 mg/15 mg/20 mg treba prekinuti najmanje 24 sata pre intervencije, dok primenu leka Risagal 2,5 mg

treba prekinuti najmanje 12 sati pre intervencije.

Ako procedura ne može da se odloži treba proceniti povećani rizik pojave krvarenja u odnosu na hitnost intervencije.

Primena leka Risagal treba da se nastavi što pre moguće nakon invazivne procedure ili hirurške intervencije, pod uslovom da to klinička situacija dozvoljava i da je uspostavljena adekvatna hemostaza.

² Risagal granule za oralnu suspenziju nisu dostupne u R. Srbiji

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Kada se izvodi neuraksijalna anestezija (spinalna/epiduralna anestezija) ili spinalna/epiduralna punkcija, pacijenti lečeni antitrombotičkim sredstvima u cilju prevencije tromboembolijskih komplikacija su pod rizikom od stvaranja epiduralnog ili spinalnog hematoma koji može dovesti do dugotrajne ili permanentne paralize. Rizik od ovih događaja može se povećati kod postoperativne primene stalnih epiduralnih katetera ili lekova koji utiču na hemostazu. Rizik se takođe može povećati zbog traumatske ili ponavljane epiduralne ili spinalne punkcije.

Kod ovih pacijenata treba često kontrolisati pojavu znakova i simptoma neuroloških oštećenja (npr. utrnulost ili slabost nogu, odnosno poremećaji funkcije creva ili mokraćne bešike). Ukoliko se primeti neurološki poremećaj, neophodno je hitno postaviti dijagnozu i sprovesti terapiju. Pre neuraksijalne intervencije lekar treba da razmotri odnos koristi i rizika kod pacijenata koji primaju antikoagulanse, odnosno pacijenata koji će primati antikoagulanse u cilju tromboprotekcije.

Specifične preporuke u skladu sa indikacijom

- Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom
- Terapija tromboze dubokih vena (TDV) i plućne embolije (PE) i prevencija rekurentne TDV i PE kod odraslih
- Terapija venske tromboembolije (VTE) i prevencija rekurentne VTE kod dece

Nema kliničkog iskustva sa upotrebom leka Risagal 15 mg i 20 mg kod odraslih pacijenata, kao ni sa primenom leka Risagal kod dece u ovim situacijama.

U cilju smanjenja potencijalnog rizika od krvarenja povezanog sa istovremenom primenom leka Risagal i neuraksijalne (epiduralna/spinalna) anestezije ili spinalne punkcije, treba razmotriti farmakokinetički profil leka Risagal. Postavljanje ili uklanjanje epiduralnog katetera ili lumbalnu punkciju je najbolje uraditi kada se proceni da je antikoagulantni efekat leka Risagal nizak. Međutim, tačno vreme kada se postiže dovoljno nizak antikoagulantni efekat kod svakog pacijenta nije poznato i mora se proceniti u odnosu na hitnost dijagnostičke procedure.

Za uklanjanje epiduralnog katetera i na osnovu opštih farmakokinetičkih karakteristika, od poslednje primene leka Risagal mora da prođe najmanje dvostruko poluvreme eliminacije, odnosno najmanje 18 sati kod mlađih pacijenata i 26 sati kod starijih pacijenata (videti odeljak 5.2 Sažetka karakteristika leka). Nakon uklanjanja katetera, mora proći najmanje 6 sati pre nego što se primeni sledeća doza leka.

Ukoliko dođe do traume prilikom izvođenja punkcije, primenu leka Risagal treba odložiti za 24 sata.

Nema dostupnih podataka o tačnom vremenskom periodu kada deci treba postaviti ili ukloniti neuroaksijalni kateter dok su na terapiji lekom Risagal. U takvim slučajevima, potrebno je razmotriti prekid terapije lekom Risagal i razmotriti primenu kratkododeljujućeg parenteralnog antikoagulanasa.

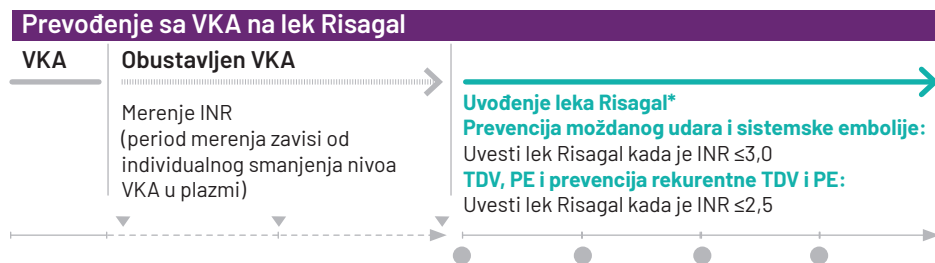
Prevenција venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu zamene kuka ili kolena

U cilju smanjenja potencijalnog rizika od krvarenja povezanog sa istovremenom primenom leka Risagal i neuraksijalne (epiduralna/spinalna) anestezije ili spinalne punkcije, treba razmotriti farmakokinetički profil leka Risagal. Postavljanje ili uklanjanje epiduralnog katetera ili lumbalnu punkciju je najbolje uraditi kada se proceni da je antikoagulantni efekat leka Risagal nizak (videti odeljak 5.2 Sažetka karakteristika leka).

Mora proći najmanje 18 sati od poslednje primene leka Risagal do vađenja epiduralnog katetera. Nakon vađenja katetera, mora proći najmanje 6 sati pre primene sledeće doze leka Risagal.

Ukoliko dođe do traumatske punkcije, primenu leka Risagal treba odložiti za 24 časa.

Prelazak sa antagonist vitamina K (VKA) na lek RISAGAL



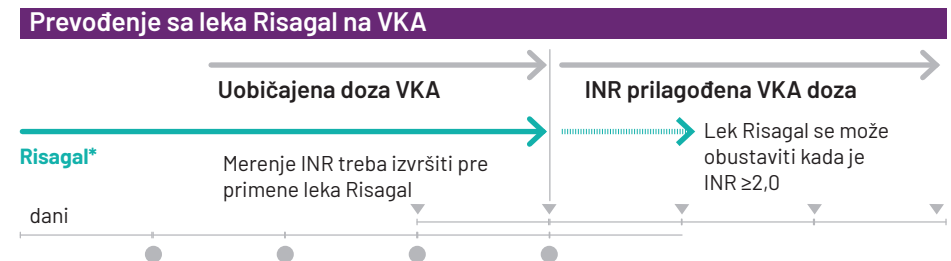
*Videti preporuke za doziranje za potrebnu dnevnu dozu

Za pacijente na terapiji zbog **prevencije moždanog udara i sistemske embolije**, terapija VKA mora se prekinuti i započeti terapija lekom Risagal treba da se započne kada je internacionalni normalizovani odnos (*International Normalised Ratio*, INR), **INR $\leq 3,0$** .

Kod pacijenata koji su na **terapiji za TDV, PE i radi prevencije rekurentne TDV i PE**, terapija VKA treba da se prekine i započne terapija lekom Risagal treba da se započne kada je **INR $\leq 2,5$** .

Merenje INR-a nije prikladno za merenje antikoagulantne aktivnosti rivaroksabana, pa ne treba da se koristi u tu svrhu. Terapija samo rivaroksabanom ne zahteva rutinsko praćenje parametara koagulacije.

Prelazak sa leka RISAGAL na VKA



*Videti preporuke za doziranje za potrebnu dnevnu dozu

Tokom prelaska na drugu terapiju važno je obezbediti adekvatnu antikoagulaciju, istovremeno svodeći rizik od krvarenja na minimum.

Kada se prelazi na terapiju VKA, lek Risagal i VKA treba davati istovremeno dok INR ne bude $\geq 2,0$. Tokom prvih dva dana perioda prelaza, treba primeniti standardno početno doziranje VKA, nakon čega sledi doziranje VKA vođeno testiranjem INR. Merenje INR nije prikladno za merenje antikoagulantne aktivnosti rivaroksabana. Dok pacijenti istovremeno uzimaju rivaroksaban i VKA, INR treba meriti sledećeg dana, neposredno pre sledeće doze rivaroksabana (ali ne unutar 24 časa od predhodne doze; bilo kad ranije i rivaroksaban će interferirati sa rezultatom INR-a). Onog trenutka kada se obustavi rivaroksaban, vrednosti INR dobijene najmanje 24 sata posle poslednje doze pouzdano oslikavaju doziranje VKA.

Prelazak sa parenteralnih antikoagulanasa na lek RISAGAL

- Kod pacijenata koji primaju parenteralni lek prema planu sa fiksnim režimom doziranja, kao što je niskomolekularni heparin (LMWH), obustaviti primenu parenteralnog leka i započeti primenu leka Risagal u periodu od 0 do 2 sata pre termina sledeće planirane primene parenteralnog leka.
- Kod pacijenata koji kontinuirano primaju parenteralni lek, kao što je intravenski nefrakcionisani heparin, primenu leka Risagal treba započeti u trenutku obustavljanja prethodne terapije.

Prelazak sa leka RISAGAL na parenteralne antikoagulanse

Prvu dozu parenteralnog antikoagulansa treba dati u vreme kada bi se uzela sledeća doza leka Risagal.

Pacijenti sa potencijalno većim rizikom od krvarenja

Kao svi antikoagulansi, lek Risagal može da poveća rizik od krvarenja.

Stoga je lek Risagal kontraindikovao kod pacijenata:

- sa aktivnim klinički značajnim krvarenjem
- sa lezijom ili stanjem sa značajnim rizikom za pojavu velikih krvarenja, kao što su aktivne ili nedavne gastrointestinalne ulceracije, prisustvo malignih neoplazmi sa visokim rizikom za krvarenje, nedavna povreda mozga ili kičmene moždine, skorašnji hirurški zahvati na mozgu, kičmenoj moždini ili oftalmološke hirurške intervencije, nedavna intrakranijalna hemoragija, poznati ezofagealni variksi ili sumnja na njih, arteriovenske malformacije, aneurizme krvnih sudova ili intraspinalne, odnosno intracerebralne vaskularne anomalije
- koji su na istovremenoj terapiji sa nekim od antikoagulantnih lekova, npr. nefrakcionisanim heparinom, niskomolekularnim heparinima (enoksaparin, dalteparin, itd.), derivatima heparina (fondaparinuks itd.), oralnim antikoagulantima (varfarin, dabigatran-eteksilat, apiksaban, itd.), osim u određenim uslovima prelaska sa ili na drugu antikoagulantnu terapiju ili kada se nefrakcionisani heparin primenjuje u dozama neophodnim za održavanje centralnog venskog ili arterijskog katetera prohodnim
- sa bolešću jetre koja je održena sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja, uključujući pacijente sa cirozom u Child-Pugh B i C stadijumu

Starija populacija: Rizik od krvarenja se povećava sa godinama.

Nekoliko podgrupa pacijenata ima veći rizik od krvarenja i moraju se pažljivo pratiti zbog znakova i simptoma komplikacija povezanih sa krvarenjem.

Odluka o lečenju ovih pacijenata mora se doneti nakon procene koristeći lečenje u odnosu na rizik od krvarenja.

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Videti „Preporuke za doziranje“ za odrasle pacijente sa umereno (klirens kreatinina 30–49 mL/min) ili teško (klirens kreatinina 15–29 mL/min) oštećenom funkcijom bubrega. Lek Risagal treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa klirensom kreatinina 15–29 mL/min i kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega³ koji istovremeno primaju druge lekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi.

Upotreba leka Risagal se ne preporučuje kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 15 mL/min.

³ Sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30–49 mL/min) za lek Risagal 10 mg

Pacijenti koji istovremeno primaju druge lekove

- Upotreba leka Risagal se ne preporučuje kod pacijenata koji istovremeno primaju azolne antimikotike za sistemsku primenu (kao što su ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol) ili inhibitore HIV proteaze (npr. ritonavir)
- Obratiti pažnju ako su pacijenti istovremeno na terapiji lekovima koji utiču na hemostazu, kao što su nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), acetilsalicilna kiselina ili inhibitori agregacije trombocita ili selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRIs) i inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i noradrenalina (SNRIs)
- Interakcija sa eritromicinom, klaritromicinom ili flukonazolom verovatno nije klinički značajna kod većine pacijenata, ali može biti potencijalno značajna kod pacijenata sa visokim rizikom (za pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega pogledajte tekst iznad).

Studije interakcije su sprovedene samo kod odraslih. Obim interakcija u pedijatrijskoj populaciji nije poznat.

Pacijenti sa drugim faktorima rizika od krvarenja

Kao što je slučaj i sa drugim antitromboticima, ne preporučuje se primena rivaroksabana kod pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja, kao što su pacijenti:

- Sa kongenitalnim ili stečenim poremećajima krvarenja
- Sa teškom nekontrolisanom arterijskom hipertenzijom
- Sa drugom gastrointestinalnom bolesti bez aktivne ulceracije koja potencijalno može da dovede do komplikacija sa krvarenjem (npr. zapaljenska bolest creva, ezofagitis, gastritis i gastroezofagealni refluks)
- Sa vaskularnom retinopatijom
- Sa bronhiektazijama ili prethodnim pulmonalnim krvarenjem

Pacijenti sa karcinomom

Pacijenti sa malignim oboljenjima mogu istovremeno imati povećan rizik od krvarenja i tromboze. Procena da li je korist od antitrombotičke terapije veća od rizika od krvarenja mora se sprovedi posebno za svakog pacijenta sa aktivnom malignom bolešću, u zavisnosti od lokacije tumora, antineoplastične terapije i stadijuma bolesti. Tumori locirani u gastrointestinalnom ili genitourinarnom traktu bili su povezani sa povećanim rizikom od krvarenja tokom lečenja rivaroksabanom. Kod pacijenata sa malignim neoplazmama sa visokim rizikom od krvarenja, primena rivaroksabana je kontraindikovana (za više informacija videti tekst iznad).

Ostale kontraindikacije

Lek Risagal je kontraindikovano tokom trudnoće i dojenja. Žene u reproduktivnom periodu moraju izbegavati trudnoću dok uzimaju lek Risagal. Lek je takođe kontraindikovano u slučaju preosetljivosti na aktivnu supstancu ili neku od pomoćnih supstanci.

Predoziranje

Kod odraslih pri suprat terapijskim dozama od 50 mg leka Risagal i višim, ne očekuje se dalje povećavanje prosečne izloženosti u plazmi, zbog ograničene resorpcije usled „efekta plafona“ (ceiling effect). Kod pedijatrijske populacije nema dostupnih podataka za primenu doza koje su veće od terapijskih. Smanjenje relativne bioraspoloživosti pri rastućim dozama (izraženo u mg/kg telesne mase) je primenjeno kod dece, što ukazuje na ograničenje resorpcije pri višim dozama, čak i kad se primenjuje zajedno sa hranom. Dostupan je specifičan agens za reverziju (andeksanet alfa) koji antagonizuje farmakodinamski efekat rivaroksabana (pogledati Sažetak karakteristika leka za andeksanet alfa). Može se razmotriti upotreba aktivnog uglja za smanjenje resorpcije u slučaju predoziranja.

Ako se kod pacijenata koji uzimaju lek Risagal jave komplikacije krvarenja, sledeća primena leka mora biti odložena ili se lečenje mora prekinuti prema potrebi. Lečenje krvarenja se prilagođava pojedincu i može uključivati:

- simptomatsku terapiju, kao što je mehanička kompresija, hiruršku intervenciju, nadoknadu tečnosti
- Hemodinamsku suportivnu terapiju; transfuziju derivata ili komponenata krvi
- Za krvarenje koje je opasno po život, a koje se ne može kontrolisati gore navedenim merama, treba razmotriti upotrebu specifičnih reverznih prokoagulantnih sredstava, kao što su koncentrat protrombin kompleksa (PCC), koncentrat aktiviranog protrombin kompleksa (APCC) ili rekombinantni faktor VIIa (r-FVIIa). Međutim, trenutno postoji veoma ograničeno kliničko iskustvo sa upotrebom ovih lekova kod odraslih pacijenata i dece koja uzimaju rivaroksaban.

Zbog visokog nivoa vezivanja za proteine plazme, ne očekuje se da bi se lek Risagal mogao ukloniti iz organizma dijalizom.

Testovi koagulacije

Lek Risagal ne zahteva rutinsko praćenje koagulacije. Međutim, merenje koncentracije leka Risagal može biti korisno u izuzetnim situacijama kada poznavanje izloženosti leku Risagal može pomoći da se donesu kliničke odluke, npr. kod predoziranja ili hitne hirurške intervencije.

Razvijeni su anti-faktor Xa testovi sa specifičnim kalibratorima za merenje koncentracije rivaroksabana. Ako je to klinički indikovano, hemostatski status se takođe može proceniti pomoću protrombinskog vremena (PT) korišćenjem Neoplastina kako je opisano u Sažetku karakteristika leka.

Vrednosti sledećih testova koagulacije su povećane: protrombinsko vreme (PT), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT) i obračun internacionalnog normalizovanog odnosa (INR) za PT. Pošto je INR razvijen kako bi se procenjivali efekti VKA na PT, nije primereno da se INR koristi za merenje aktivnosti leka Risagal. Odluke o doziranju ili terapiji ne treba da se baziraju na rezultatima INR, osim ako se prelazi sa leka Risagal na VKA, kako je gore opisano.

Pregled doziranja

Za potpune informacije pročitajte Sažetak karakteristika leka.

Indikacija ¹	Doziranje ¹	Posebne populacije ¹
Prevenција moždanog udara kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom ^a	Risagal 20 mg jednom dnevno	Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega sa klirensom kreatinina 15–49 mL/min ^b Risagal 15 mg jednom dnevno PCI sa postavljanjem stenta (najviše 12 meseci) Risagal 15 mg jednom dnevno uz P2Y12 inhibitor (npr. klopido grel) PCI sa postavljanjem stenta Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega sa klirensom kreatinina 30–49 mL/min ^b Risagal 10 mg jednom dnevno uz P2Y12 inhibitor (npr. klopido grel)
Prevenција aterotrombotskih događaja kod odraslih pacijenata sa BKA ili simptomatskim BPA sa visokim rizikom od ishemijskih događaja	Risagal, 2,5 mg, dva puta dnevno U kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom 75–100 mg/dan	

Prevenција aterotrombotskih događaja kod odraslih pacijenata nakon AKS sa povećanim vrednostima srčanih markera	Risagal, 2,5 mg dva puta na dan u kombinaciji sa standardnom antitrombocitnom terapijom (acetilsalicilna kiselina 75–100 mg/dan sama ili acetilsalicilna kiselina 75–100 mg/dan sa klopidogrelom 75 mg/dan ili standardna doza tiklopidina)	
Prevenција VTE kod odraslih koji se podvrgavaju elektrivnoj operaciji zamene kuka ili kolena	Risagal 10 mg jednom dnevno	
Terapija TDV i PE^c i prevenција rekurentne TDV i PE kod odraslih pacijenata	Terapija i prevenција rekurence, 1.–21. dan Risagal 15 mg dva puta dnevno Prevenција rekurence, od 22. dana nadalje Risagal 20 mg jednom dnevno Produžena prevenција rekurence, od 7. meseca nadalje Risagal 10 mg jednom dnevno Produžena prevenција rekurence, od 7. meseca nadalje Risagal 20 mg jednom dnevno kod pacijenata pod velikim rizikom od rekurentne TDV ili PE, poput pacijenata: • sa komplikovanim komorbiditetima • kod kojih je došlo do rekurentne duboke venske tromboze ili plućne embolije tokom produžene prevencije lekom Risagal 10 mg	Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega sa klirensom kreatinina 15–49 mL/min^b Terapija i prevenција rekurence, od 1.–21. dana Risagal 15 mg dva puta na dan Nakon toga, i dalje Risagal 15 mg jednom dnevno umesto Risagal 20 mg jednom dnevno, ako se proceni da je rizik od krvarenja za pacijenta veći od rizika od rekurence TDV ili PE Pri preporučenoj dozi Risagal od 10 mg jednom dnevno, prilagođavanje doze nije potrebno.

Za pacijente koji ne mogu da progutaju celu tabletu, tableta se može usitniti i pomešati sa vodom ili kašom od jabuke neposredni pre primene leka a zatim uzeti oralno.

^a Sa jednim ili više faktora rizika, poput kongestivne srčane insuficijencije, hipertenzije, starosti ≥ 75 godina, diabetes mellitus-a, prethodnog moždanog udara ili tranzitornog ishemijskog ataka.

^b Koristiti uz oprez kod pacijenata sa klirensom kreatinina 15–29 mL/min i kod pacijenata sa oštećenjem bubrega koji istovremeno primenjuju druge medicinske proizvode koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi.

^c Ne preporučuje se kao alternativa terapiji nefrakcionisanom heparinu kod pacijenata sa PE koji su hemodinamski nestabilni ili koji će biti podvrgnuti trombolizi ili pulmonalnoj emboliktomiji.

¹ Risagal 15 mg i 20 mg se mora uzimati sa hranom

Prijavljivanje neželjenih dejstava

Sumnju na neželjene reakcije na lek možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS) na jedan od sledećih načina:

- popunjavanjem ONLINE prijave dostupne na internet stranici www.alims.gov.rs
- popunjavanjem obrazca za prijavu neželjene reakcije koji je dostupan na internet stranici www.alims.gov.rs i slanjem:
 - poštom na adresu Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije, Nacionalni centar za farmakovigilancu, Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd, Republika Srbija
 - telefaksom na (011) 3951 130 ili
 - elektronskom poštom na nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Sumnju na neželjene reakcije na lek možete prijaviti i nosiocu dozvole za lek Risagal:

PharmaSwiss d.o.o.

Batajnički drum 5 A, Zemun, 11080 Beograd, Srbija

telefon: 011 2050 933

e-mail: pharmacovigilance.serbia@bauschhealth.com

Za dodatne informacije o leku Risagal ili u slučaju potrebe za dodatnim primercima ovog edukativnog materijala, molimo Vas da kontaktirate kompaniju PharmaSwiss d.o.o, adresa: Batajnički drum 5 A, Zemun, 11080 Beograd; telefon: 011 2050 933; e-mail: pharmacovigilance.serbia@bauschhealth.com



PharmaSwiss d.o.o.
Batajnički drum 5 A, Zemun, 11080 Beograd, Srbija