

Οδηγός για το συνταγογράφο ιατρό του ROXEGO [ριβαροξαμπάνη]

Αυτός ο οδηγός πρέπει να χρησιμοποιείται για την υποστήριξη της κατάλληλης χρήσης του ROXEGO [ριβαροξαμπάνη] στις ακόλουθες ενδείξεις:

- Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς μετά από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο (ΟΣΣ) με αυξημένους καρδιακούς βιοδείκτες, συγχωρηγούμενο με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) μόνο ή με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη (2,5mg).
- Πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς με στεφανιαία νόσο (ΣΝ) ή συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο (ΠΑΝ) σε υψηλό κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων, συγχωρηγούμενο με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) (2,5mg).
- Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ενηλίκους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος (10mg).
- Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ενηλίκους (10mg, 15mg, 20mg).
- Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ενηλίκους ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, ηλικία ≥ 75 ετών, σακχαρώδη διαβήτη, προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο. (15mg, 20mg)
- Θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών και βάρους από 30 kg έως 50 kg μετά από τουλάχιστον 5 ημέρες αρχικής παρεντερικής αντιπηκτικής θεραπείας. (15mg, 20mg)

Περιλαμβάνονται οι ακόλουθες πληροφορίες :

- Συνιστώμενη δοσολογία
- Από του στόματος λήψη
- Περιεγχειρητική διαχείριση
- Αντενδείξεις
- Υπερδοσολογία
- Διαχείριση αιμορραγικών επιπλοκών
- Έλεγχος πηκτικότητας

Οδηγός για το συνταγογράφο ιατρό

Ο οδηγός για το συνταγογράφο ιατρό παρέχει συστάσεις για τη χρήση ριβαροξαμπάνης 2,5 mg, 10 mg, 15 mg ή 20 mg προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη.

Ο οδηγός για το συνταγογράφο ιατρό δεν αντικαθιστά την Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (ΠΧΠ) για το ROXEGO [ριβαροξαμπάνη] 2.5 mg, 10 mg, 15 mg ή 20 mg.

Πριν τη συνταγογράφηση παρακαλώ διαβάστε επίσης προσεκτικά την ΠΧΠ. Η ΠΧΠ είναι διαθέσιμη και στην ιστοσελίδα του του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων στον ακόλουθο σύνδεσμο: <https://services.eof.gr/human-search/home.xhtml> ή με σάρωση του παρακάτω κωδικού QR



ΕΝΗΜΕΡΩΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ-Κάρτα ενημέρωσης ασθενούς

Σε κάθε ασθενή στον οποίο συνταγογραφείται το ROXEGO παρέχεται και μία κάρτα ενημέρωσης ασθενούς μέσα σε κάθε συσκευασία προϊόντος. Εξηγήστε τις συνέπειες της αντιπηκτικής θεραπείας στους ασθενείς και/ή στο φροντιστή τους, τονίζοντας ιδιαίτερα:

- Τη σημασία συμμόρφωσης στη θεραπεία
- Την ανάγκη λήψης των δισκίων 15 mg και 20 mg με τροφή
- Τα σημεία ή συμπτώματα αιμορραγίας
- Πότε να αναζητήσουν ιατρική βοήθεια
- Την ανάγκη να ενημερώνουν τους επαγγελματίες υγείας ότι λαμβάνουν ROXEGO αν χρειάζεται να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση ή επεμβατική διαδικασία.

Η κάρτα ενημέρωσης ασθενούς θα ενημερώνει τους θεράποντες ιατρούς και τους οδοντιάτρους σχετικά με την αντιπηκτική θεραπεία του ασθενούς και θα περιέχει στοιχεία επικοινωνίας έκτακτης ανάγκης.

Παρακαλώ καθοδηγήστε τους ασθενείς να έχουν πάντα μαζί τους την κάρτα ενημέρωσης ασθενούς και να την παρουσιάζουν σε κάθε πάροχο υγειονομικής περίθαλψης.

Περιεχόμενα

1. Πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς μετά από ΟΣΣ με αυξημένους καρδιακούς βιοδείκτες, συγχορηγούμενη με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) μόνο ή με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη.....	4
2. Πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς με στεφανιαία νόσο (ΣΝ) ή συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο (ΠΑΝ) σε υψηλό κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων, συγχορηγούμενο με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ).	11
3. Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ενηλίκους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος.....	19
4. Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ενηλίκους	26
5. Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ενηλίκους ασθενείς με μη βαλβιδική κοιλιακή μαρμαρυγή με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, ηλικία ≥ 75 ετών, σακχαρώδη διαβήτη, προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο.	34
6. Θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών και βάρους από 30 kg έως 50 kg μετά από τουλάχιστον 5 ημέρες αρχικής παρεντερικής αντιπηκτικής θεραπείας.....	41

1. Πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς μετά από ΟΣΣ με αυξημένους καρδιακούς βιοδείκτες, συγχορηγούμενη με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) μόνο ή με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη.

ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

Η συνιστώμενη δόση ROXEGO είναι 2,5 mg δύο φορές ημερησίως.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές ημερησίως πρέπει επίσης να λαμβάνουν μια ημερήσια δόση 75-100 mg ΑΣΟ ή μια ημερήσια δόση 75-100 mg ΑΣΟ επιπλέον είτε μιας ημερήσιας δόσης 75 mg κλοπιδογρέλης είτε μιας τυπικής ημερήσιας δόσης τικλοπιδίνης.

Η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη πρέπει να αρχίσει το συντομότερο δυνατόν μετά τη σταθεροποίηση του επεισοδίου ΟΣΣ (συμπεριλαμβανομένων των διαδικασιών επαναγγείωσης), το νωρίτερο 24 ώρες μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο και κατά το χρόνο που κανονικά θα διακοπεί η παρεντερική αντιπηκτική αγωγή.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:

Η ριβαροξαμπάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 ml/min), καθώς περιορισμένα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι συγκεντρώσεις ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα αυξάνονται σημαντικά. Η χρήση δεν συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 ml/min) ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-49 ml/min).

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-49 ml/min) που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν τη συγκέντρωση της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα, η ριβαροξαμπάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

Διάρκεια της θεραπείας:

Η θεραπεία θα πρέπει να αξιολογείται τακτικά στον μεμονωμένο ασθενή σταθμίζοντας τον κίνδυνο για ισχαιμικά επεισόδια έναντι των κινδύνων αιμορραγίας. Η παράταση της θεραπείας πέραν των 12 μηνών θα πρέπει να γίνεται σε ατομική βάση για κάθε ασθενή, καθώς η εμπειρία έως και 24 μήνες είναι περιορισμένη.

Παράλειψη δόσης:

Εάν παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει με την κανονική δόση, όπως συνιστάται κατά τον επόμενο προγραμματισμένο χρόνο. Η δόση δεν πρέπει να διπλασιαστεί για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΛΗΨΗ

Το ROXEGO 2.5 mg μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή. Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, ένα δισκίο μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμιχθεί με νερό ή πολτό μήλου αμέσως πριν από τη χρήση και στη συνέχεια να χορηγηθεί από του στόματος.

Το θρυμματισμένο δισκίο μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω γαστρικών σωλήνων.

ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Εάν απαιτείται επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική επέμβαση, η ριβαροξαμπάνη 2,5 mg θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 12 ώρες πριν από την παρέμβαση, εάν είναι δυνατόν, και με βάση την κλινική κρίση του γιατρού. Εάν η διαδικασία δεν μπορεί να καθυστερήσει, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας λόγω της ριβαροξαμπάνης θα πρέπει να αξιολογηθεί έναντι του επείγοντος της παρέμβασης.

Η ριβαροξαμπάνη πρέπει να αρχίσει ξανά το συντομότερο δυνατόν μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική παρέμβαση, εφόσον η κλινική κατάσταση το επιτρέπει και έχει δημιουργηθεί επαρκής αιμόσταση όπως καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό.

ΡΑΧΙΑΙΑ/ ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ Ή ΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗ

Όταν χρησιμοποιείται νευραξονική αναισθησία (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαία/επισκληρίδιος παρακέντηση, οι ασθενείς που θεραπεύονται με αντιθρομβωτικούς παράγοντες για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών διατρέχουν τον κίνδυνο ανάπτυξης επισκληρίδιου ή ενδορραχιαίου αιματώματος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος αυτών των συμβάντων μπορεί να αυξηθεί από:

- την μετεγχειρητική χρήση επισκληρίδιων καθετήρων
- την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση
- τραυματική ή επαναλαμβανόμενη επισκληρίδιο ή ραχιαία παρακέντηση.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για σημεία και συμπτώματα νευρολογικής δυσλειτουργίας (π.χ. αιμωδία ή αδυναμία των ποδιών, δυσλειτουργία των εντέρων ή της ουροδόχου κύστεως). Εάν παρατηρηθούν νευρολογικές επιπτώσεις, απαιτείται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από την νευραξονική επεμβατική διαδικασία, ο γιατρός πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο όφελος έναντι του κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αντιπηκτική αγωγή για θρομβοπροφύλαξη.

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε τέτοιες καταστάσεις στη χρήση ριβαροξαμπάνης 2,5 mg μαζί με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες. Οι αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων θα πρέπει να διακόπτονται όπως προτείνεται από τις πληροφορίες συνταγογράφησης του

παρασκευαστή.

Για τη μείωση πιθανού κινδύνου αιμορραγίας σχετιζόμενης με την ταυτόχρονη χρήση της ριβαροξαμπάνης και νευραξονικής αναισθησίας (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαίας παρακέντησης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το φαρμακοκινητικό προφίλ της ριβαροξαμπάνης. Η τοποθέτηση ή η αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα ή η ραχιαία παρακέντηση διενεργείται καλύτερα όταν η αντιπηκτική δράση της ριβαροξαμπάνης εκτιμάται ότι είναι χαμηλή. Ωστόσο, δεν είναι γνωστός ο ακριβής χρόνος για την επίτευξη μιας επαρκώς χαμηλής αντιπηκτικής δράσης σε κάθε ασθενή.

ΑΛΛΑΓΗ ΑΠΟ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ (ABK) ΣΕ ROXEGO

Όταν οι ασθενείς αλλάζουν από ABK σε ριβαροξαμπάνη, οι τιμές Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (International Normalized Ratio-INR) μπορεί να είναι ψευδώς αυξημένες μετά την πρόσληψη ριβαροξαμπάνης. Η τιμή INR δεν είναι έγκυρη για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης της ριβαροξαμπάνης και, συνεπώς, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται

ΑΛΛΑΓΗ ΑΠΟ ROXEGO ΣΕ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ (ABK)

Υπάρχει πιθανότητα ανεπαρκούς αντιπηκτικότητας κατά τη μετάβαση από τη ριβαροξαμπάνη σε ABK.

Η συνεχής επαρκής αντιπηκτικότητα πρέπει να διασφαλίζεται κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε μετάβασης σε ένα εναλλακτικό αντιπηκτικό. Σε ασθενείς που αλλάζουν από ριβαροξαμπάνη σε ABK, οι ABK πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα μέχρι η τιμή INR να είναι $\geq 2,0$.

Για τις πρώτες δύο ημέρες της μεταβατικής περιόδου, πρέπει να χρησιμοποιηθεί η τυπική αρχική δοσολογία των ABK, ακολουθούμενη τις επόμενες ημέρες από τη δοσολογία ABK, όπως υποδεικνύεται από τις εξετάσεις INR.

Η μέτρηση του INR δεν είναι κατάλληλη για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης της ριβαροξαμπάνης.

Ενώσω οι ασθενείς λαμβάνουν παράλληλα ριβαροξαμπάνη και ABK, η τιμή INR δεν πρέπει να ελέγχεται νωρίτερα από 24 ώρες μετά από την προηγούμενη δόση αλλά πριν από την επόμενη δόση ριβαροξαμπάνης. Όταν η ριβαροξαμπάνη διακοπεί, οι εξετάσεις INR μπορούν να γίνουν αξιόπιστα τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την τελευταία δόση.

ΑΛΛΑΓΗ ΑΠΟ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΣΕ ROXEGO

Για ασθενείς που λαμβάνουν ένα παρεντερικό αντιπηκτικό, διακόψτε το παρεντερικό αντιπηκτικό και ξεκινήστε τη ριβαροξαμπάνη 0 έως 2 ώρες πριν από το χρόνο που θα ε χορηγηίτο η επόμενη δόση του παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους) ή κατά το χρόνο της διακοπής ενός συνεχώς χορηγούμενου παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ.

ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη).

ΑΛΛΑΓΗ ΑΠΟ RIXEBO ΣΕ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

Χορηγήστε την πρώτη δόση του παρεντερικού αντιπηκτικού κατά το χρόνο που θα έπρεπε να ληφθεί η επόμενη δόση ριβαροξαμπάνης.

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Όπως και με όλα τα αντιπηκτικά φάρμακα, η ριβαροξαμπάνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Ως εκ τούτου, η ριβαροξαμπάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- Ενεργό κλινικά σημαντική αιμορραγία. Βλάβη ή κατάσταση, εάν θεωρείται ότι αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει παρούσα ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση, παρουσία κακοηθών νεοπλασμάτων σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση του εγκεφάλου ή της σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμών, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστούς οισοφαγικούς κισσούς ή υπόνοια ύπαρξής τους, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή σοβαρές ενδορραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες.
- Ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (ΜΚΗ), ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη κτλ.), παράγωγα ηπαρίνης (fondaparinux κτλ.), από στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, απιξαμπάνη κτλ.) εκτός ειδικών συνθηκών αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας ή όταν η ΜΚΗ δίνεται σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ενός ανοικτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα.
- Προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΤΙΑ) που λαμβάνουν ταυτόχρονη αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία
- Ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένων των κίρρωτικών ασθενών με Child Pugh Β και C.

Επίσης, η ριβαροξαμπάνη αντενδείκνυται στις εξής περιπτώσεις:

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Κατά τη διάρκεια της κύησης. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη.
- Κατά το θηλασμό. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία.

ΕΙΔΙΚΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ

Ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξάνει με την αυξανόμενη ηλικία. Αρκετές υποομάδες ασθενών διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα αιμορραγικών επιπλοκών. Η χρήση σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξισορροπείται έναντι του οφέλους όσον αφορά την πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων. Οποιαδήποτε ανεξήγητη πτώση της αιμοσφαιρίνης ή της αρτηριακής πίεσης θα πρέπει να οδηγήσει σε αναζήτηση ενός σημείου αιμορραγίας.

- **Συγχορήγηση με αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία:**

Σε ασθενείς με οξύ θρομβωτικό επεισόδιο ή αγγειακή διαδικασία και ανάγκη για διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, η συνέχιση της ριβαροξαμπάνης 2,5 mg δύο φορές ημερησίως θα πρέπει να αξιολογείται ανάλογα με τον τύπο του συμβάντος ή της επέμβασης και της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

- **Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:** Δείτε την ενότητα «ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ» για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

- **Συγχορηγούμενα φάρμακα:**

- Η χρήση της ριβαροξαμπάνης δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγείται συστηματική θεραπεία με αντιμυκητιασικές αζόλες (όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζαконаζόλη) ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV (π.χ. ριτοναβίρη).
- Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) και αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) και αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης- σεροτονίνης (SNRI).
- Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη και αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες πρέπει να λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με ΜΣΑΦ μόνο εάν το όφελος υπερσχύει του κινδύνου αιμορραγίας.
- Η αλληλεπίδραση με ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη ή φλουκοναζόλη πιθανότατα δεν είναι κλινικά σημαντική στους περισσότερους ασθενείς, αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία βλέπε περαιτέρω παραπάνω)

- **Ασθενείς με άλλους παράγοντες αιμορραγικού κινδύνου:**

Όπως και με άλλους αντιθρομβωτικούς παράγοντες, η ριβαροξαμπάνη δε συνιστάται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:

- συγγενείς ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές
- μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση

- άλλη γαστρεντερική νόσος χωρίς ενεργό εξέλκωση, η οποία δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές αιμορραγίας (π.χ. φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα και γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος).
 - αγγειακή αμφιβληστροειδοπάθεια
 - βρογχεκτασία ή ιστορικό πνευμονικής αιμορραγίας
- **Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες:**

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες. Ως εκ τούτου, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι η ριβαροξαμπάνη παρέχει επαρκή αντιπηκτική δράση σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη δεν συνιστάται για τους συγκεκριμένους ασθενείς.
 - **Ασθενείς με καρκίνο:**

Οι ασθενείς με κακοήγη νόσο μπορεί ταυτόχρονα να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας και θρόμβωσης. Το ατομικό όφελος της αντιθρομβωτικής θεραπείας θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο που εξαρτάται από τη θέση του όγκου, την αντineοπλασματική θεραπεία και το στάδιο της νόσου. Όγκοι που εντοπίζονται στο γαστρεντερικό ή στο ουρογεννητικό σύστημα έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη. Σε ασθενείς με κακοήγη νεοπλασμάτα με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, η χρήση της ριβαροξαμπάνης αντενδείκνυται.
 - **Παιδιατρικός Πληθυσμός:**

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί για τις ενδείξεις ΟΣΣ και ΣΝ/ΠΑΝ για παιδιά και εφήβους ηλικίας έως 18 ετών.
 - **Άλλες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις σε ασθενείς με ΟΣΣ:**

Η ριβαροξαμπάνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ΟΣΣ.

Σε ασθενείς με ΟΣΣ, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης 2,5 mg δύο φορές την ημέρα έχει διερευνηθεί σε συνδυασμό με τους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες ΑΣΟ μόνο ή ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη/τικλοπιδίνη. Θεραπεία σε συνδυασμό με άλλους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, π.χ. πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη, δεν έχει μελετηθεί και δεν συνιστάται.

Η ριβαροξαμπάνη, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ΟΣΣ:

- ηλικίας ≥ 75 ετών εάν συγχορηγείται με ΑΣΟ μόνο ή με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη. Η σχέση οφέλους-κινδύνου της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογείται εξατομικευμένα σε τακτική βάση.
- με χαμηλότερο βάρος σώματος (< 60 kg) εάν συγχορηγείται με ΑΣΟ μόνο ή με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη. Η ταυτόχρονη θεραπεία του ΟΣΣ με ριβαροξαμπάνη και αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία αντενδείκνυται

σε ασθενείς με προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο (ΤΙΑ).

ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

Λόγω περιορισμένης απορρόφησης, αναμένεται ένα φαινόμενο οροφής χωρίς περαιτέρω αύξηση της μέσης έκθεσης στο πλάσμα σε υπερθεραπευτικές δόσεις των 50 mg ριβαροξαμπάνης ή ανώτερες. Μπορεί να εξεταστεί η χρήση ενεργού άνθρακα για τη μείωση της απορρόφησης σε περίπτωση υπερδοσολογίας της ριβαροξαμπάνης.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγικής επιπλοκής σε ασθενή που παίρνει ριβαροξαμπάνη, η επόμενη χορήγηση ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει ή η θεραπεία πρέπει να διακοπεί, ως αρμόζει.

Κατάλληλη εξατομικευμένη θεραπεία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ανάλογα με τις ανάγκες, όπως:

- Συμπτωματική θεραπεία, όπως μηχανική συμπίεση (π.χ. για σοβαρή επίσταξη), χειρουργική αιμόσταση με διαδικασίες ελέγχου της αιμορραγίας, αναπλήρωση υγρών και αιμοδυναμική υποστήριξη, παράγωγα αίματος (συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, ανάλογα με τη σχετιζόμενη αναιμία ή διαταραχή πήξης) ή αιμοπετάλια
- Σε περίπτωση που μια αιμορραγία δεν μπορεί να ελεγχθεί με τα ανωτέρω μέτρα, πρέπει να εξεταστεί είτε η χορήγηση ενός ειδικού παράγοντα αναστροφής (andexanet alfa) αναστολέα του παράγοντα Χα, που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης, ή ενός ειδικού προπηκτικού παράγοντα αντιστροφής, όπως το συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (PCC), συμπύκνωμα ενεργοποιημένου συμπλόκου προθρομβίνης (APCC) ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa (r-FVIIa). Εντούτοις, υπάρχει μέχρι σήμερα πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία από τη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων σε άτομα που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Λόγω της υψηλής δέσμευσης σε πρωτεΐνες του πλάσματος, η ριβαροξαμπάνη δεν αναμένεται να είναι αιμοδιυλίσιμη.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Η ριβαροξαμπάνη δεν απαιτεί τακτική παρακολούθηση της πήξης. Ωστόσο, η μέτρηση των επιπέδων ριβαροξαμπάνης μπορεί να είναι χρήσιμη σε εξαιρετικές περιπτώσεις όπου η γνώση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη μπορεί να βοηθήσει στη λήψη κλινικών αποφάσεων, π.χ. υπερβολική δόση και επείγουσα χειρουργική επέμβαση.

Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) επηρεάζεται από τη ριβαροξαμπάνη με δόσοεξαρτώμενο τρόπο με στενή συσχέτιση ως προς τις συγκεντρώσεις πλάσματος εάν χρησιμοποιείται Νεοπλαστίνη για τη δοκιμασία. Άλλα αντιδραστήρια θα μπορούσαν να δώσουν

διαφορετικά αποτελέσματα. Η ερμηνεία του PT πρέπει να γίνεται σε δευτερόλεπτα, διότι το INR έχει βαθμονομηθεί και επικυρωθεί μόνο για τα κουμαρινικά αντιπηκτικά και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για οποιοδήποτε άλλο αντιπηκτικό.

Ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και HepTest παρατείνονται επίσης με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Ωστόσο, δεν συνιστώνται για την εκτίμηση της φαρμακοδυναμικής δράσης της ριβαροξαμπάνης. Δεν υπάρχει ανάγκη παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη ριβαροξαμπάνη στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Ωστόσο, εάν ενδείκνυται κλινικά, τα επίπεδα της ριβαροξαμπάνης μπορούν να μετρηθούν με βαθμονομημένες ποσοτικές μετρήσεις της αντι-Χα δραστικότητας.

2. Πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς με στεφανιαία νόσο (ΣΝ) ή συμπτωματική περιφερική αρτηριακή νόσο (ΠΑΝ) σε υψηλό κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων, συγχρησιμοποιούμενο με ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ).

ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

Η συνιστώμενη δόση ROXEGO είναι 2,5 mg δύο φορές ημερησίως.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν ROXEGO 2,5 mg δύο φορές ημερησίως πρέπει επίσης να λαμβάνουν μια ημερήσια δόση 75 - 100 mg ΑΣΟ.

Σε ασθενείς μετά από επιτυχή επέμβαση επαναγγείωσης κάτω άκρου (χειρουργική ή ενδοαγγειακή, συμπεριλαμβανομένων των υβριδικών επεμβάσεων) λόγω συμπτωματικής ΠΑΝ, η θεραπεία δεν θα πρέπει να αρχίζει μέχρι να επιτευχθεί αιμόσταση.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:

Η ριβαροξαμπάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 ml/min), καθώς περιορισμένα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι συγκεντρώσεις ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα αυξάνονται σημαντικά. Η χρήση δεν συνιστάται σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 ml/min) ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-49 ml/min).

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-49 ml/min) που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν τη συγκέντρωση της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα, η ριβαροξαμπάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

Διάρκεια θεραπείας:

Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να καθορίζεται για κάθε ασθενή ξεχωριστά με βάση

τακτικές αξιολογήσεις και πρέπει να λαμβάνει υπόψη τον κίνδυνο θρομβωτικών συμβάντων έναντι των κινδύνων αιμορραγίας

Παράλειψη δόσης:

Εάν παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής θα πρέπει να συνεχίσει με την κανονική δόση ριβαροξαμπάνης όπως συνιστάται τον επόμενο προγραμματισμένο χρόνο. Η δόση δεν πρέπει να διπλασιάζεται για να αναπληρώσει τη δόση που παραλείφθηκε.

ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΛΗΨΗ

Το ROXEGO 2,5mg μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, ένα δισκίο μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμιχθεί με νερό ή πολύ μήλου αμέσως πριν από τη χρήση και στη συνέχεια να χορηγηθεί από του στόματος.

Το θρυμματισμένο δισκίο μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω γαστρικών σωλήνων.

ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Εάν απαιτείται επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική επέμβαση, η ριβαροξαμπάνη 2,5 mg θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 12 ώρες πριν από την παρέμβαση, εάν είναι δυνατόν, και με βάση την κλινική κρίση του γιατρού. Εάν η διαδικασία δεν μπορεί να καθυστερήσει, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας λόγω της ριβαροξαμπάνης θα πρέπει να αξιολογηθεί έναντι του επείγοντος της παρέμβασης.

Η ριβαροξαμπάνη πρέπει να αρχίσει ξανά το συντομότερο δυνατόν μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική παρέμβαση, εφόσον η κλινική κατάσταση το επιτρέπει και έχει δημιουργηθεί επαρκής αιμόσταση όπως καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό.

ΡΑΧΙΑΙΑ/ ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ Ή ΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗ

Όταν χρησιμοποιείται νευραξονική αναισθησία (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαία/επισκληρίδιος παρακέντηση, οι ασθενείς που θεραπεύονται με αντιθρομβωτικούς παράγοντες για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών διατρέχουν τον κίνδυνο ανάπτυξης επισκληρίδιου ή ενδορραχιαίου αιματώματος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος αυτών των συμβάντων μπορεί να αυξηθεί από:

- την μετεγχειρητική χρήση επισκληρίδιων καθετήρων
- την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση
- τραυματική ή επαναλαμβανόμενη επισκληρίδιο ή ραχιαία παρακέντηση.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για σημεία και συμπτώματα νευρολογικής δυσλειτουργίας (π.χ. αιμωδία ή αδυναμία των ποδιών, δυσλειτουργία των εντέρων ή της ουροδόχου κύστεως). Εάν παρατηρηθούν νευρολογικές επιπτώσεις, απαιτείται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από την νευραξονική επεμβατική διαδικασία, ο γιατρός πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο όφελος έναντι του κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αντιπηκτική αγωγή για θρομβοπροφύλαξη.

Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία με τη χρήση της ριβαροξαμπάνης 2,5 mg και αντιαμοπεταλιακών παραγόντων σε αυτές τις περιπτώσεις. Οι αναστολείς συσσώρευσης αιμοπεταλίων θα πρέπει να διακόπτονται όπως προτείνεται από τις πληροφορίες συνταγογράφησης του παρασκευαστή.

Για τη μείωση πιθανού κινδύνου αιμορραγίας που σχετίζεται με την ταυτόχρονη χρήση της ριβαροξαμπάνης και νευραξονικής αναισθησίας (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαίας παρακέντησης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το φαρμακοκινητικό προφίλ της ριβαροξαμπάνης. Η τοποθέτηση ή η αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα ή η ραχιαία παρακέντηση διενεργείται καλύτερα όταν η αντιπηκτική δράση της ριβαροξαμπάνης εκτιμάται ότι είναι χαμηλή. Ωστόσο, δεν είναι γνωστός ο ακριβής χρόνος για την επίτευξη μιας επαρκώς χαμηλής αντιπηκτικής δράσης σε κάθε ασθενή.

ΑΛΛΑΓΗ ΑΠΟ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ (ABK) ΣΕ ROXEGO

Όταν οι ασθενείς αλλάζουν από ABK σε ριβαροξαμπάνη, οι τιμές Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (International Normalized Ratio-INR) μπορεί να είναι ψευδώς αυξημένες μετά την πρόσληψη ριβαροξαμπάνης. Η τιμή INR δεν είναι έγκυρη για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης της ριβαροξαμπάνης και, συνεπώς, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.

ΑΛΛΑΓΗ ΑΠΟ ROXEGO ΣΕ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ (ABK)

Υπάρχει πιθανότητα ανεπαρκούς αντιπηκτικότητας κατά τη μετάβαση από τη ριβαροξαμπάνη σε ABK.

Η συνεχής επαρκής αντιπηκτικότητα πρέπει να διασφαλίζεται κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε μετάβασης σε ένα εναλλακτικό αντιπηκτικό. Σε ασθενείς που αλλάζουν από ριβαροξαμπάνη σε ABK, οι ABK πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα μέχρι η τιμή INR να είναι ≥ 2.0 .

Για τις πρώτες δύο ημέρες της μεταβατικής περιόδου, πρέπει να χρησιμοποιηθεί η τυπική αρχική δοσολογία των ABK, ακολουθούμενη τις επόμενες ημέρες από τη δοσολογία ABK, όπως υποδεικνύεται από τις εξετάσεις INR.

Η μέτρηση του INR δεν είναι κατάλληλη για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης της ριβαροξαμπάνης.

Ενόσω οι ασθενείς λαμβάνουν παράλληλα ριβαροξαμπάνη και ABK, η τιμή INR δεν πρέπει να ελέγχεται νωρίτερα από 24 ώρες μετά από την προηγούμενη δόση αλλά πριν

από την επόμενη δόση ριβαροξαμπάνης. Όταν η ριβαροξαμπάνη διακοπεί, οι εξετάσεις INR μπορούν να γίνουν αξιόπιστα τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την τελευταία δόση

ΑΛΛΑΓΗ ΑΠΟ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΣΕ ROXEGO

Για ασθενείς που λαμβάνουν ένα παρεντερικό αντιπηκτικό, διακόψτε το παρεντερικό αντιπηκτικό και ξεκινήστε τη ριβαροξαμπάνη 0 έως 2 ώρες πριν από το χρόνο που θα ε χορηγείτο η επόμενη δόση του παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους) ή κατά το χρόνο της διακοπής ενός συνεχώς χορηγούμενου παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη).

ΑΛΛΑΓΗ ΑΠΟ ΡΙΒΑΡΟΞΑΜΠΑΝΗ ΣΕ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

Χορηγήστε την πρώτη δόση του παρεντερικού αντιπηκτικού κατά το χρόνο που θα έπρεπε να ληφθεί η επόμενη δόση ριβαροξαμπάνης.

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Όπως και με όλα τα αντιπηκτικά φάρμακα, η ριβαροξαμπάνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Ως εκ τούτου, η ριβαροξαμπάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- Ενεργό κλινικά σημαντική αιμορραγία.
- Βλάβη ή κατάσταση, εάν θεωρείται ότι αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει παρούσα ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση, παρουσία κακοηθών νεοπλασμάτων σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση του εγκεφάλου ή της σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμών, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστούς οισοφαγικούς κισσούς ή υπόνοια ύπαρξής τους, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή σοβαρές ενδορραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες.
- Ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (ΜΚΗ), ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη κτλ.), παράγωγα ηπαρίνης (fondaparinux κτλ.), από στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, απιξαμπάνη κτλ.) εκτός ειδικών συνθηκών αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας ή όταν η ΜΚΗ δίνεται σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ενός ανοικτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα
- Ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένων των κίρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C.
- Προηγούμενο αιμορραγικό ή κενοχωριώδες αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή οποιοδήποτε εγκεφαλικό εντός ενός μήνα που λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία ΣΝ/ΠΑΝ με ΑΣΟ.

Επίσης, η ριβαροξαμπάνη αντενδείκνυται στις εξής περιπτώσεις:

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα

- Κατά τη διάρκεια της κύησης. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη.
- Κατά το θηλασμό. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία.

ΕΙΔΙΚΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ

Ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξάνει με την αυξανόμενη ηλικία. Αρκετές υποομάδες ασθενών διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα αιμορραγικών επιπλοκών. Η χρήση σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να εξισορροπείται έναντι του οφέλους όσον αφορά την πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων. Οποιαδήποτε ανεξήγητη πτώση της αιμοσφαιρίνης ή της αρτηριακής πίεσης θα πρέπει να οδηγήσει σε αναζήτηση ενός σημείου αιμορραγίας.

- **Συγχορήγηση με αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία:**

Σε ασθενείς με οξύ θρομβωτικό επεισόδιο ή αγγειακή επέμβαση και ανάγκη για διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία, η συνέχιση της ριβαροξαμπάνης 2,5 mg δύο φορές ημερησίως θα πρέπει να αξιολογείται ανάλογα με τον τύπο του συμβάντος ή της επέμβασης και της αντιαιμοπεταλιακής αγωγής.

- **Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:** Δείτε την ενότητα «ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ» για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

- **Συγχωρηγούμενα φάρμακα:**

- Η χρήση της ριβαροξαμπάνης δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους συγχωρηγείται συστηματική θεραπεία με αντιμυκητιασικές αζόλες (όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζαконаζόλη) ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV (π.χ. ριτοναβίρη).

- Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχωρηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) και αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) και αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης- σεροτονίνης (SNRI).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για ΣΝ ή ΠΑΝ με ριβαροξαμπάνη και αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες λαμβάνουν ταυτόχρονη θεραπεία με ΜΣΑΦ μόνο εάν το όφελος υπερτερεί του κινδύνου αιμορραγίας

- Η αλληλεπίδραση με ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη ή φλουκοναζόλη πιθανότατα δεν είναι κλινικά σημαντική στους περισσότερους ασθενείς, αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία βλέπε παραπάνω)

- **Ασθενείς με άλλους παράγοντες αιμορραγικού κινδύνου:**

- Όπως και με άλλους αντιθρομβωτικούς παράγοντες, η ριβαροξαμπάνη δε συνιστάται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:
- συγγενείς ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές
- μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση
- άλλη γαστρεντερική νόσος χωρίς ενεργό εξέλκωση, η οποία δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές αιμορραγίας (π.χ. φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα και γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος).
- αγγειακή αμφιβληστροειδοπάθεια
- βρογχεκτασία ή ιστορικό πνευμονικής αιμορραγίας

- **Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες:**

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες. Ως εκ τούτου, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι η ριβαροξαμπάνη παρέχει επαρκή αντιπηκτική δράση σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη δεν συνιστάται για τους συγκεκριμένους ασθενείς.

- **Ασθενείς με καρκίνο:**

Οι ασθενείς με κακοήγη νόσο μπορεί ταυτόχρονα να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας και θρόμβωσης. Το ατομικό όφελος της αντιθρομβωτικής θεραπείας θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο που εξαρτάται από τη θέση του όγκου, την αντινεοπλασματική θεραπεία και το στάδιο της νόσου. Όγκοι που εντοπίζονται στο γαστρεντερικό ή στο ουρογεννητικό σύστημα έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη. Σε ασθενείς με κακοήγη νεοπλασμάτα με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, η χρήση της ριβαροξαμπάνης αντενδείκνυται.

- **Παιδιατρικός Πληθυσμός:**

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί για τις ενδείξεις ΟΣΣ και ΣΝ/ΠΑΝ για παιδιά και εφήβους ηλικίας έως 18 ετών.

- **Η Ριβαροξαμπάνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ΣΝ/ΠΑΝ:**

- ηλικίας ≥ 75 ετών εάν συγχρησιμοποιείται με ΑΣΟ μόνο ή με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη. Η σχέση οφέλους-κινδύνου της θεραπείας θα πρέπει να αξιολογείται εξατομικευμένα σε τακτική βάση.
- με χαμηλότερο βάρος σώματος (< 60 kg) εάν συγχρησιμοποιείται με ΑΣΟ μόνο ή με ΑΣΟ συν κλοπιδογρέλη ή τικλοπιδίνη.
- Ασθενείς με ΣΝ και σοβαρή συμπτωματική καρδιακή ανεπάρκεια.

Δεδομένα κλινικής μελέτης δείχνουν ότι τέτοιοι ασθενείς μπορεί να ωφεληθούν λιγότερο από τη θεραπεία με ριβαροξαμπάνη

Άλλες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις σε ασθενείς με ΣΝ/ΠΑΝ

Σε ασθενείς με υψηλό κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων με ΣΝ/ΠΑΝ, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης 2,5 mg δύο φορές την ημέρα έχουν διερευνηθεί σε συνδυασμό με ΑΣΟ.

Η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη 2,5 mg θα πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με προηγούμενο εγκεφαλικό επεισόδιο ή ΠΠΕ που λαμβάνουν διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία και οι οποίοι έχουν προσφάτως υποβληθεί σε επεμβάσεις επαναγγείωσης κάτω άκρου λόγω συμπτωματικής ΠΑΝ. Σε ασθενείς μετά από πρόσφατη διαδικασία επαναγγείωσης του κάτω άκρου λόγω συμπτωματικής ΠΑΝ, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ριβαροξαμπάνης 2,5 mg δύο φορές την ημέρα έχουν διερευνηθεί σε συνδυασμό με τον αντιαιμοπεταλιακό παράγοντα ΑΣΟ μόνο ή ΑΣΟ συν βραχυχρόνια κλοπιδογρέλη Εάν απαιτείται, η διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία με κλοπιδογρέλη θα πρέπει να είναι βραχυχρόνια. Η μακροχρόνια διπλή αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία θα πρέπει να αποφεύγεται. Στο πλαίσιο της βασικής κλινικής δοκιμής φάσης III, στους ασθενείς μετά από πρόσφατη επιτυχή διαδικασία επαναγγείωσης του κάτω άκρου (χειρουργική ή ενδαγγειακή συμπεριλαμβανομένων των υβριδικών επεμβάσεων) λόγω συμπτωματικής ΠΑΝ, επιτράπη να λαμβάνουν επιπλέον τυπική δόση κλοπιδογρέλης μία φορά ημερησίως για έως και 6 μήνες.

Η θεραπεία σε συνδυασμό με άλλους αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, π.χ. πρασουγρέλη ή τικαγρελόρη, δεν έχει μελετηθεί και δεν συνιστάται.

ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

Λόγω περιορισμένης απορρόφησης, αναμένεται ένα φαινόμενο οροφής χωρίς περαιτέρω αύξηση της μέσης έκθεσης στο πλάσμα σε υπερθεραπευτικές δόσεις των 50 mg ριβαροξαμπάνης ή ανώτερες. Μπορεί να εξεταστεί η χρήση ενεργού άνθρακα για τη μείωση της απορρόφησης σε περίπτωση υπερδοσολογίας της ριβαροξαμπάνης.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγικής επιπλοκής σε ασθενή που παίρνει ριβαροξαμπάνη, η επόμενη χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει ή η θεραπεία πρέπει να διακοπεί, ως αρμόζει.

Κατάλληλη εξατομικευμένη θεραπεία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ανάλογα με τις ανάγκες, όπως:

- Συμπτωματική θεραπεία, όπως μηχανική συμπίεση (π.χ. για σοβαρή επίσταξη), χειρουργική αιμόσταση με διαδικασίες ελέγχου της αιμορραγίας, αναπλήρωση υγρών και αιμοδυναμική υποστήριξη, παράγωγα αίματος (συμπυκνωμένα

ερυθρά αιμοσφαίρια ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, ανάλογα με τη σχετιζόμενη αναιμία ή διαταραχή πήξης) ή αιμοπετάλια

- Σε περίπτωση που μια αιμορραγία δεν μπορεί να ελεγχθεί με τα ανωτέρω μέτρα, πρέπει να εξεταστεί είτε η χορήγηση ενός ειδικού παράγοντα αναστροφής (andexanet alfa) αναστολέα του παράγοντα Χα, που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης, ή ενός ειδικού προπηκτικού παράγοντα αντιστροφής, όπως το συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (PCC), συμπύκνωμα ενεργοποιημένου συμπλόκου προθρομβίνης (APCC) ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa (r-FVIIa). Εντούτοις, υπάρχει μέχρι σήμερα πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία από τη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων σε άτομα που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Λόγω της υψηλής δέσμευσης σε πρωτεΐνες του πλάσματος, η ριβαροξαμπάνη δεν αναμένεται να είναι αιμοδιυλίσιμη.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Δεν υπάρχει ανάγκη παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη ριβαροξαμπάνη στην καθημερινή κλινική πρακτική. Παρόλα αυτά, η μέτρηση των επιπέδων ριβαροξαμπάνης με μια βαθμονομημένη ποσοτική εξέταση μέτρησης της δραστηριότητας έναντι του παράγοντα Χα μπορεί να είναι χρήσιμη σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όταν η γνώση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη μπορεί να βοηθήσει στη λήψη κλινικών αποφάσεων, π.χ. υπερδοσολογία και επείγουσα εγχείρηση.

Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) επηρεάζεται από τη ριβαροξαμπάνη με δόσοεξαρτώμενο τρόπο με στενή συσχέτιση ως προς τις συγκεντρώσεις πλάσματος εάν χρησιμοποιείται Νεοπλαστίνη για τη δοκιμασία. Άλλα αντιδραστήρια θα μπορούσαν να δώσουν διαφορετικά αποτελέσματα. Η ερμηνεία του PT πρέπει να γίνεται σε δευτερόλεπτα, διότι το INR έχει βαθμονομηθεί και επικυρωθεί μόνο για τα κουμαρινικά αντιπηκτικά και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για οποιοδήποτε άλλο αντιπηκτικό.

Ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και HepTest παρατείνονται επίσης με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Ωστόσο, δεν συνιστώνται για την εκτίμηση της φαρμακοδυναμικής δράσης της ριβαροξαμπάνης. Δεν υπάρχει ανάγκη παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη ριβαροξαμπάνη στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Ωστόσο, εάν ενδείκνυται κλινικά, τα επίπεδα της ριβαροξαμπάνης μπορούν να μετρηθούν με βαθμονομημένες ποσοτικές μετρήσεις της αντι-Χα δραστηριότητας.

3. Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ενηλίκους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος

ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

Η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg ROXEGO λαμβανόμενου από του στόματος άπαξ ημερησίως. Η αρχική δόση θα πρέπει να λαμβάνεται 6 έως 10 ώρες μετά την επέμβαση, υπό την προϋπόθεση ότι έχει τεκμηριωθεί αιμόσταση

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:

Η ριβαροξαμπάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15-29 ml/min), καθώς περιορισμένα κλινικά δεδομένα υποδεικνύουν σημαντικά αυξημένη συγκέντρωση στο πλάσμα. Δεν συνιστάται η χρήση σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min.

Για την πρόληψη της ΦΘΕ σε ενηλίκους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50-80 ml/min) ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min).

Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30-49 ml/min) που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν τις συγκεντρώσεις ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα η ριβαροξαμπάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή.

Διάρκεια θεραπείας:

Η διάρκεια της θεραπείας εξαρτάται από τον ατομικό κίνδυνο που διατρέχει ο κάθε ασθενής για φλεβική θρομβοεμβολή, ο οποίος καθορίζεται από τον τύπο της ορθοπεδικής χειρουργικής επέμβασης.

- a. Για ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση ισχίου, συνιστάται διάρκεια θεραπείας 5 εβδομάδων.
- b. Για ασθενείς που υποβάλλονται σε μείζονα χειρουργική επέμβαση γόνατος, συνιστάται διάρκεια θεραπείας 2 εβδομάδων.

Παράλειψη δόσης:

Εάν παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής θα πρέπει να πάρει ριβαροξαμπάνη αμέσως και κατόπιν να συνεχίσει την επόμενη μέρα με πρόσληψη άπαξ ημερησίως όπως προηγούμενως.

ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΛΗΨΗ

Το ROXEGO 10mg μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, ένα δισκίο μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμιχθεί με νερό ή πολύ μήλου αμέσως πριν από τη χρήση και στη συνέχεια να χορηγηθεί από του στόματος.

Το θρυμματισμένο δισκίο μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω γαστρικών σωλήνων.

ΛΟΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΠΡΙΝ ΚΑΙ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΕΣ ΔΙΑΔΙΚΑΣΙΕΣ ΚΑΙ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΑΛΛΗ ΑΠΟ ΕΚΛΕΚΤΙΚΗ ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΠΕΜΒΑΣΗ ΑΝΤΙΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΙΣΧΙΟΥ Ή ΓΟΝΑΤΟΣ

Εάν απαιτείται επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική επέμβαση, η ριβαροξαμπάνη 10 mg θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 24 ώρες πριν από την παρέμβαση, εάν είναι δυνατόν, και με βάση την κλινική κρίση του ιατρού. Εάν η διαδικασία δεν μπορεί να καθυστερήσει, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να αξιολογηθεί έναντι του επείγοντος της παρέμβασης.

Η ριβαροξαμπάνη πρέπει να αρχίσει ξανά το συντομότερο δυνατόν μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική παρέμβαση, εφόσον η κλινική κατάσταση το επιτρέπει και έχει δημιουργηθεί επαρκής αιμόσταση όπως καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό.

ΡΑΧΙΑΙΑ/ ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ Ή ΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗ

Όταν χρησιμοποιείται νευραξονική αναισθησία (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαία/επισκληρίδιος παρακέντηση, οι ασθενείς που θεραπεύονται με αντιθρομβωτικούς παράγοντες για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών διατρέχουν τον κίνδυνο ανάπτυξης επισκληρίδιου ή ενδορραχιαίου αιματώματος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος αυτών των συμβάντων μπορεί να αυξηθεί από:

- την μετεγχειρητική χρήση επισκληρίδιων καθετήρων
- την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση
- τραυματική ή επαναλαμβανόμενη επισκληρίδιο ή ραχιαία παρακέντηση.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για σημεία και συμπτώματα νευρολογικής δυσλειτουργίας (π.χ. αιμωδία ή αδυναμία των ποδιών, δυσλειτουργία των εντέρων ή της ουροδόχου κύστεως). Εάν παρατηρηθούν νευρολογικές επιπτώσεις, απαιτείται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από την νευραξονική επεμβατική διαδικασία, ο γιατρός πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο όφελος έναντι του κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αντιπηκτική αγωγή για θρομβοπροφύλαξη.

Για τη μείωση πιθανού κινδύνου αιμορραγίας σχετιζόμενης με την ταυτόχρονη χρήση της ριβαροξαμπάνης και νευραξονικής αναισθησίας (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαίας παρακέντησης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το φαρμακοκινητικό προφίλ της ριβαροξαμπάνης. Η τοποθέτηση ή η αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα ή η ραχιαία παρακέντηση διενεργείται καλύτερα όταν η αντιπηκτική δράση της ριβαροξαμπάνης εκτιμάται ότι είναι χαμηλή. Ωστόσο, δεν είναι γνωστός ο ακριβής χρόνος για την επίτευξη μιας επαρκώς χαμηλής αντιπηκτικής δράσης σε κάθε ασθενή.

Πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 18 ώρες μετά την τελευταία χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πριν την αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα. Μετά από την αφαίρεση του καθετήρα, πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 6 ώρες πριν χορηγηθεί η επόμενη δόση της ριβαροξαμπάνης.

Σε περίπτωση τραυματικής παρακέντησης, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει για 24 ώρες.

ΑΛΛΑΓΗ ΑΠΟ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ (ABK) ΣΕ ROXEGO

Για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία για **ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη υποτροπής αυτών και συστηματικής εμβολής**, η θεραπεία με ΒΚΑ θα πρέπει να διακόπτεται και η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη θα πρέπει να ξεκινά όταν το **INR είναι ≤ 2.5** .

Η μέτρηση του INR δεν είναι κατάλληλη για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης της ριβαροξαμπάνης και επομένως δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για το σκοπό αυτό. Η θεραπεία μόνο με ριβαροξαμπάνη δεν απαιτεί τακτική παρακολούθηση της πήξης.

ΑΛΛΑΓΗ ΑΠΟ ROXEGO ΣΕ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ (ABK)

Η συνεχής επαρκής αντιπηκτικότητα πρέπει να διασφαλίζεται κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε μετάβασης σε ένα εναλλακτικό αντιπηκτικό.

Σε ασθενείς που αλλάζουν από την ριβαροξαμπάνη σε ABK, οι ABK πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα μέχρι η τιμή INR να είναι ≥ 2.0 .

Για τις πρώτες δύο ημέρες της μεταβατικής περιόδου, πρέπει να χρησιμοποιηθεί η τυπική αρχική δοσολογία των ABK, ακολουθούμενη τις επόμενες ημέρες από τη δοσολογία ABK, όπως υποδεικνύεται από τις εξετάσεις INR. Ενώσω οι ασθενείς λαμβάνουν παράλληλα ριβαροξαμπάνη και ABK, η τιμή INR δεν πρέπει να ελέγχεται νωρίτερα από 24 ώρες μετά από την προηγούμενη δόση αλλά πριν από την επόμενη δόση ριβαροξαμπάνης. Όταν η ριβαροξαμπάνη διακοπεί, οι εξετάσεις INR μπορούν να γίνουν αξιόπιστα τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την τελευταία δόση.

ΑΛΛΑΓΗ ΑΠΟ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΣΕ ROXEGO

Για ασθενείς που λαμβάνουν ένα παρεντερικό αντιπηκτικό, διακόψτε το παρεντερικό αντιπηκτικό και ξεκινήστε τη ριβαροξαμπάνη 0 έως 2 ώρες πριν από το χρόνο που θα ε χορηγείτο η επόμενη δόση του παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους) ή κατά το χρόνο της διακοπής ενός συνεχώς χορηγούμενου παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη).

ΑΛΛΑΓΗ ΑΠΟ ROXEGO ΣΕ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

Χορηγήστε την πρώτη δόση του παρεντερικού αντιπηκτικού κατά το χρόνο που θα έπρεπε να ληφθεί η επόμενη δόση του.

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Όπως και με όλα τα αντιπηκτικά φάρμακα, η ριβαροξαμπάνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Ως εκ τούτου, η ριβαροξαμπάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- Ενεργό κλινικά σημαντική αιμορραγία.
- Βλάβη ή κατάσταση, εάν θεωρείται ότι αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει παρούσα ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση, παρουσία κακοηθών νεοπλασμάτων σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση του εγκεφάλου ή της σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμών, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστούς οισοφαγικούς κίρσους ή υπόνοια ύπαρξής τους, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή σοβαρές ενδορραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες.
- Ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (ΜΚΗ), ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη κτλ.), παράγωγα ηπαρίνης (fondaparinux κτλ.), από στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, απιξαμπάνη κτλ.) εκτός ειδικών συνθηκών αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας ή όταν η ΜΚΗ δίνεται σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ενός ανοικτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα
- Ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένων των κίρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C.

Επίσης, η ριβαροξαμπάνη αντενδείκνυται στις εξής περιπτώσεις:

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα
- Κατά τη διάρκεια της κύησης. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη.
- Κατά το θηλασμό. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία.

ΕΙΔΙΚΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ

Ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξάνει με την αυξανόμενη ηλικία. Αρκετές υποομάδες ασθενών διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα αιμορραγικών επιπλοκών. Σε ασθενείς που λαμβάνουν ROXEGO για πρόληψη της ΦΘΕ μετά από εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος, αυτό μπορεί να γίνει μέσω τακτικής φυσικής εξέτασης των ασθενών, στενής παρακολούθησης της παροχέτευσης του χειρουργικού τραύματος και περιοδικών μετρήσεων της αιμοσφαιρίνης.

Η απόφαση για τη θεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνεται μετά την αξιολόγηση του οφέλους της θεραπείας έναντι του κινδύνου αιμορραγίας:

- **Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:** Δείτε την ενότητα «ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ» για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

- **Συγχορηγούμενα φάρμακα:**

- Η χρήση της ριβαροξαμπάνης δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγείται συστηματική θεραπεία με αντιμυκητιασικές αζόλες (όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζαконаζόλη) ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV (π.χ. ριτοναβίρη).
- Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) και αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) και αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης- σεροτονίνης (SNRI).
- Η αλληλεπίδραση με ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη ή φλουκοναζόλη πιθανότατα δεν είναι κλινικά σημαντική στους περισσότερους ασθενείς, αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία βλέπε παραπάνω)

- **Ασθενείς με άλλους παράγοντες αιμορραγικού κινδύνου:**

Όπως και με άλλους αντιθρομβωτικούς παράγοντες, η ριβαροξαμπάνη δε συνιστάται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:

- συγγενείς ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές
- μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση
- άλλη γαστρεντερική νόσος χωρίς ενεργό εξέλκωση, η οποία δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές αιμορραγίας (π.χ. φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα και γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος).
- αγγειακή αμφιβληστροειδοπάθεια
- βρογχεκτασία ή ιστορικό πνευμονικής αιμορραγίας

- **Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες:**

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες. Ως εκ τούτου, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι η ριβαροξαμπάνη παρέχει επαρκή αντιπηκτική δράση σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη δεν συνιστάται για τους συγκεκριμένους ασθενείς.

- **Ασθενείς με καρκίνο:**

Οι ασθενείς με κακοήγη νόσο μπορεί ταυτόχρονα να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας και θρόμβωσης. Το εξατομικευμένο όφελος της αντιθρομβωτικής θεραπείας θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο που

εξαρτάται από τη θέση του όγκου, την αντινεοπλασματική θεραπεία και το στάδιο της νόσου. Όγκοι που εντοπίζονται στο γαστρεντερικό ή στο ουρογεννητικό σύστημα έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη. Σε ασθενείς με κακοήγη νεοπλάσματα με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, η χρήση της ριβαροξαμπάνης αντενδείκνυται.

- **Παιδιατρικός πληθυσμός**

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα δεν έχουν τεκμηριωθεί για την ένδειξη της πρωτογενούς πρόληψης της ΦΘΕ για παιδιά και εφήβους ηλικίας έως 18 ετών.

ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

Λόγω περιορισμένης απορρόφησης, αναμένεται ένα φαινόμενο οροφής χωρίς περαιτέρω αύξηση της μέσης έκθεσης στο πλάσμα σε υπερθεραπευτικές δόσεις των 50 mg ριβαροξαμπάνης ή ανώτερες. Μπορεί να εξεταστεί η χρήση ενεργού άνθρακα για τη μείωση της απορρόφησης σε περίπτωση υπερδοσολογίας της ριβαροξαμπάνης.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγικής επιπλοκής σε ασθενή που παίρνει ριβαροξαμπάνη, η επόμενη χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει ή η θεραπεία πρέπει να διακοπεί, ως αρμόζει.

Κατάλληλη εξατομικευμένη θεραπεία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ανάλογα με τις ανάγκες, όπως:

- Συμπτωματική θεραπεία, όπως μηχανική συμπίεση (π.χ. για σοβαρή επίσταξη), χειρουργική αιμόσταση με διαδικασίες ελέγχου της αιμορραγίας, αναπλήρωση υγρών και αιμοδυναμική υποστήριξη, παράγωγα αίματος (συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, ανάλογα με τη σχετιζόμενη αναιμία ή διαταραχή πήξης) ή αιμοπετάλια
- Σε περίπτωση που μια αιμορραγία δεν μπορεί να ελεγχθεί με τα ανωτέρω μέτρα, πρέπει να εξεταστεί είτε η χορήγηση ενός ειδικού παράγοντα αναστροφής (andexanet alfa) αναστολέα του παράγοντα Χα, που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης, ή ενός ειδικού προπηκτικού παράγοντα αντιστροφής, όπως το συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (PCC), συμπύκνωμα ενεργοποιημένου συμπλόκου προθρομβίνης (APCC) ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa (r-FVIIa). Εντούτοις, υπάρχει μέχρι σήμερα πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία από τη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων σε άτομα που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Λόγω της υψηλής δέσμευσης σε πρωτεΐνες του πλάσματος, η ριβαροξαμπάνη δεν αναμένεται να είναι αιμοδιλίσιμη

ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Δεν υπάρχει ανάγκη παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη ριβαροξαμπάνη στην καθημερινή κλινική πρακτική. Παρόλα αυτά, η μέτρηση των επιπέδων ριβαροξαμπάνης με μια βαθμονομημένη ποσοτική εξέταση μέτρησης της δραστηριότητας έναντι του παράγοντα Χα μπορεί να είναι χρήσιμη σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όταν η γνώση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη μπορεί να βοηθήσει στη λήψη κλινικών αποφάσεων, π.χ. υπερδοσολογία και επείγουσα εγχείρηση.

Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) επηρεάζεται από τη ριβαροξαμπάνη με δοσοεξαρτώμενο τρόπο με στενή συσχέτιση ως προς τις συγκεντρώσεις πλάσματος εάν χρησιμοποιείται Νεοπλαστίνη για τη δοκιμασία. Άλλα αντιδραστήρια θα μπορούσαν να δώσουν διαφορετικά αποτελέσματα. Η ερμηνεία του PT πρέπει να γίνεται σε δευτερόλεπτα, διότι το INR έχει βαθμονομηθεί και επικυρωθεί μόνο για τα κουμαρινικά αντιπηκτικά και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για οποιοδήποτε άλλο αντιπηκτικό.

Ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και HepTest παρατείνονται επίσης με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Ωστόσο, δεν συνιστώνται για την εκτίμηση της φαρμακοδυναμικής δράσης της ριβαροξαμπάνης. Δεν υπάρχει ανάγκη παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη ριβαροξαμπάνη στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Ωστόσο, εάν ενδείκνυται κλινικά, τα επίπεδα της ριβαροξαμπάνης μπορούν να μετρηθούν με βαθμονομημένες ποσοτικές μετρήσεις της αντι-Χα δραστηριότητας.

4. Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ενηλίκους

ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

Η συνιστώμενη δόση για την αρχική θεραπεία της οξείας ΕΒΦΘ ή ΠΕ είναι 15 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες τρεις εβδομάδες, ακολουθούμενη από 20 mg άπαξ ημερησίως για τη συνέχιση της θεραπείας και την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ.

Όταν ενδείκνυται παρατεταμένη πρόληψη υποτροπιάζουσας ΕΒΦΘ και ΠΕ (μετά την ολοκλήρωση τουλάχιστον 6 μηνών θεραπείας για ΕΒΦΘ ή ΠΕ), η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg άπαξ ημερησίως. Σε ασθενείς στους οποίους ο κίνδυνος υποτροπής ΕΒΦΘ ή ΠΕ θεωρείται υψηλός, όπως αυτοί με επιπεπλεγμένες συννοσηρότητες, ή που έχουν αναπτύξει υποτροπή ΕΒΦΘ ή ΠΕ ενώ λάμβαναν παρατεταμένη πρόληψη με ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως, θα πρέπει να εξετάζεται μια δόση ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min) υποδεικνύουν ότι οι συγκεντρώσεις ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα αυξάνονται σημαντικά. Συνεπώς, η ριβαροξαμπάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους συγκεκριμένους ασθενείς.

Δε συνιστάται η χρήση σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min. Σε ασθενείς με μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min), εφαρμόζονται οι ακόλουθες δοσολογικές συστάσεις:

Για τη θεραπεία της ΕΒΦΘ, τη θεραπεία της ΠΕ και την πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ: οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία με 15 mg δύο φορές ημερησίως για τις πρώτες 3 εβδομάδες. Στη συνέχεια, όταν η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg άπαξ ημερησίως, εάν η αξιολόγηση κινδύνου του ασθενούς για αιμορραγία υπερτερεί του κινδύνου υποτροπής της ΠΕ και της ΕΒΦΘ θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη μια μείωση της δόσης από 20 mg άπαξ ημερησίως σε 15 mg άπαξ ημερησίως. Η σύσταση για τη χρήση των 15 mg βασίζεται σε PK μοντέλο και δεν έχει μελετηθεί στις συγκεκριμένες κλινικές συνθήκες. Όταν η συνιστώμενη δόση είναι 10 mg άπαξ ημερησίως, δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας από τη συνιστώμενη δόση.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50 - 80 ml/min). Η ριβαροξαμπάνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα.

Διάρκεια της θεραπείας:

Η διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να εξατομικεύεται εφόσον εκτιμηθεί το όφελος της θεραπείας έναντι του πιθανού κινδύνου αιμορραγίας. Η μικρή διάρκεια θεραπείας (για τουλάχιστον 3 μήνες) θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με ΕΒΦΘ ή ΠΕ που

προκαλείται από μείζονες παροδικούς παράγοντες κινδύνου (δηλ. πρόσφατη σοβαρή εγχείρηση ή τραύμα). Η μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με προκλητή ΕΒΦΘ ή ΠΕ ή ιστορικό υποτροπής ΕΒΦΘ ή ΠΕ. Συνιστάται κλινική παρακολούθηση σύμφωνα με την αντιπηκτική πρακτική καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας.

Παράλειψη δόσης:

Φάση θεραπείας των 15 mg δύο φορές ημερησίως (ημέρα 1 - 21): Εάν παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής θα πρέπει να λάβει ριβαροξαμπάνη αμέσως για να εξασφαλίσει τη λήψη 30 mg ριβαροξαμπάνης την ημέρα. Σε αυτή την περίπτωση μπορούν να ληφθούν δύο δισκία ROXEGO των 15 mg ταυτόχρονα. Ο ασθενής πρέπει να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με την κανονική πρόσληψη των 15 mg δύο φορές ημερησίως, όπως συνιστάται.

Φάση θεραπείας άπαξ ημερησίως : Εάν παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής θα πρέπει να πάρει το ROXEGO αμέσως και να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με την πρόσληψη άπαξ ημερησίως όπως συνιστάται. Η δόση δεν πρέπει να διπλασιαστεί εντός της ίδιας ημέρας για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΛΗΨΗ

Το ROXEGO 10mg μπορεί να ληφθεί με ή χωρίς τροφή.

Το ROXEGO 15 mg και 20 mg πρέπει να λαμβάνεται με την τροφή. Η λήψη αυτών των δόσεων ταυτόχρονα με την τροφή υποστηρίζει την απαιτούμενη απορρόφηση του φαρμάκου, εξασφαλίζοντας έτσι υψηλή από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα.

Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, ένα δισκίο ROXEGO μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμιχθεί με νερό ή πολτό μήλου αμέσως πριν από τη χρήση και να χορηγηθεί από του στόματος. Μετά τη χορήγηση των θρυμματισμένων επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ROXEGO, 15 mg ή 20 mg, η δόση θα πρέπει να ακολουθείται αμέσως από τροφή.

Το θρυμματισμένο δισκίο ROXEGO μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω γαστρικών σωλήνων.

ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Εάν απαιτείται επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική επέμβαση, η ριβαροξαμπάνη 10mg, 15mg και 20 mg θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες πριν από την παρέμβαση, εάν είναι δυνατόν, και με βάση την κλινική κρίση του γιατρού. Εάν η διαδικασία δεν μπορεί να καθυστερήσει, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να αξιολογηθεί έναντι του επείγοντος της παρέμβασης.

Η ριβαροξαμπάνη πρέπει να αρχίσει ξανά το συντομότερο δυνατόν μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική παρέμβαση, εφόσον η κλινική κατάσταση το επιτρέπει και έχει δημιουργηθεί επαρκής αιμόσταση όπως καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό.

PAXIAIA/ ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ Ή ΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗ

Όταν χρησιμοποιείται νευραξονική αναισθησία (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαία/επισκληρίδιος παρακέντηση, οι ασθενείς που θεραπεύονται με αντιθρομβωτικούς παράγοντες για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών διατρέχουν τον κίνδυνο ανάπτυξης επισκληρίδιου ή ενδορραχιαίου αιματώματος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος αυτών των συμβάντων μπορεί να αυξηθεί από:

- την μετεγχειρητική χρήση επισκληρίδιων καθετήρων
- την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση
- τραυματική ή επαναλαμβανόμενη επισκληρίδιο ή ραχιαία παρακέντηση.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για σημεία και συμπτώματα νευρολογικής δυσλειτουργίας (π.χ. αιμωδία ή αδυναμία των ποδιών, δυσλειτουργία των εντέρων ή της ουροδόχου κύστεως). Εάν παρατηρηθούν νευρολογικές επιπτώσεις, απαιτείται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από την νευραξονική επεμβατική διαδικασία, ο γιατρός πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο όφελος έναντι του κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αντιπηκτική αγωγή για θρομβοπροφύλαξη. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε τέτοιες καταστάσεις με τη χρήση της ριβαροξαμπάνης 15 mg ή 20 mg.

Για τη μείωση πιθανού κινδύνου αιμορραγίας σχετιζόμενης με την ταυτόχρονη χρήση της ριβαροξαμπάνης και νευραξονικής αναισθησίας (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαίας παρακέντησης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το φαρμακοκινητικό προφίλ της ριβαροξαμπάνης. Η τοποθέτηση ή η αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα ή η ραχιαία παρακέντηση διενεργείται καλύτερα όταν η αντιπηκτική δράση της ριβαροξαμπάνης εκτιμάται ότι είναι χαμηλή. Ωστόσο, δεν είναι γνωστός ο ακριβής χρόνος για την επίτευξη μιας επαρκώς χαμηλής αντιπηκτικής δράσης σε κάθε ασθενή.

Για την αφαίρεση ενός επισκληρίδιου καθετήρα και βάσει των γενικών φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών, τουλάχιστον 2 ημιζωές, δηλαδή τουλάχιστον 18 ώρες σε νέους ασθενείς και 26 ώρες σε ηλικιωμένους ασθενείς πρέπει να περάσουν μετά την τελευταία λήψη ριβαροξαμπάνης. (βλ. παράγραφο 5.2 της ΠΧΠ). Μετά την αφαίρεση του καθετήρα, θα πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 6 ώρες πριν χορηγηθεί η επόμενη δόση της ριβαροξαμπάνης. Σε περίπτωση τραυματικής παρακέντησης, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει για 24 ώρες.

ΑΛΛΑΓΗ ΑΠΟ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ (ABK) ΣΕ ROXEGO

Για ασθενείς υπό θεραπευτική αγωγή για ΕΒΦΘ, ΠΕ και πρόληψη υποτροπής, η θεραπεία με ABK θα πρέπει να διακόπτεται και η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη θα πρέπει να ξεκινά όταν η τιμή INR είναι ≤ 2.5 .

Η τιμή INR δεν είναι κατάλληλη για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης της ριβαροξαμπάνης και επομένως δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.

ΑΛΛΑΓΗ ΑΠΟ ROXEGO ΣΕ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ (ABK)

Η συνεχής επαρκής αντιπηκτικότητα πρέπει να διασφαλίζεται κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε μετάβασης σε ένα εναλλακτικό αντιπηκτικό.

Σε ασθενείς που αλλάζουν από τη ριβαροξαμπάνη σε ABK, οι ABK πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα μέχρι η τιμή INR να είναι ≥ 2.0 .

Για τις πρώτες δύο ημέρες της μεταβατικής περιόδου, πρέπει να χρησιμοποιηθεί η τυπική αρχική δοσολογία των ABK, ακολουθούμενη τις επόμενες ημέρες από τη δοσολογία ABK, όπως υποδεικνύεται από τις εξετάσεις INR. Ενώσω οι ασθενείς λαμβάνουν παράλληλα ριβαροξαμπάνη και ABK, η τιμή INR δεν πρέπει να ελέγχεται νωρίτερα από 24 ώρες μετά από την προηγούμενη δόση αλλά πριν από την επόμενη δόση ριβαροξαμπάνης. Όταν η ριβαροξαμπάνη διακοπεί, οι εξετάσεις INR μπορούν να γίνουν αξιόπιστα τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την τελευταία δόση.

ΑΛΛΑΓΗ ΑΠΟ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΣΕ ROXEGO

Για ασθενείς που λαμβάνουν ένα παρεντερικό αντιπηκτικό, διακόψτε το παρεντερικό αντιπηκτικό και ξεκινήστε το ROXEGO έως 2 ώρες πριν από το χρόνο που θα ε χορηγηίτο η επόμενη δόση του παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους) ή κατά το χρόνο της διακοπής ενός συνεχώς χορηγούμενου παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη).

ΑΛΛΑΓΗ ΑΠΟ ROXEGO ΣΕ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

Χορηγήστε την πρώτη δόση του παρεντερικού αντιπηκτικού κατά το χρόνο που θα έπρεπε να ληφθεί η επόμενη δόση ριβαροξαμπάνης.

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Όπως και με όλα τα αντιπηκτικά φάρμακα, η ριβαροξαμπάνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Ως εκ τούτου, η ριβαροξαμπάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- Ενεργό κλινικά σημαντική αιμορραγία.
- Βλάβη ή κατάσταση, εάν θεωρείται ότι αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει παρούσα ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση, παρουσία κακοηθών νεοπλασμάτων σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση του εγκεφάλου ή της σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμών, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστούς οισοφαγικούς κισσούς ή υπόνοια ύπαρξής τους, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή σοβαρές ενδορραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες.
- Η ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (ΜΚΗ), ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη κτλ.), παράγωγα ηπαρίνης (φονταπαρινούξη κτλ.), από στόματος αντιπηκτικά

(βαρφαρίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, απιξαμπάνη κτλ.) δεν συνιστάται εκτός ειδικών συνθηκών αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας ή όταν η ΜΚΗ δίνεται σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ενός ανοικτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα

- Ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένων των κιρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C.

Επίσης, η ριβαροξαμπάνη αντενδείκνυται στις εξής περιπτώσεις:

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Κατά τη διάρκεια της κύησης. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη.
- Κατά το θηλασμό. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία.

ΕΙΔΙΚΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ

Ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξάνει με την αυξανόμενη ηλικία. Αρκετές υποομάδες ασθενών διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα αιμορραγικών επιπλοκών.

Η απόφαση για τη θεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνεται μετά την αξιολόγηση του οφέλους της θεραπείας έναντι του κινδύνου αιμορραγίας:

- **Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:** Δείτε την ενότητα «ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ» για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία
- **Συγχορηγούμενα φάρμακα:**
 - Η χρήση της ριβαροξαμπάνης δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγείται συστηματική θεραπεία με αντιμυκητιασικές αζόλες (όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζαконаζόλη) ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV (π.χ. ριτοναβίρη).
 - Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) και αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) και αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης- σεροτονίνης (SNRI).
 - Η αλληλεπίδραση με ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη ή φλουκοναζόλη πιθανότατα δεν είναι κλινικά σημαντική στους περισσότερους ασθενείς, αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία βλέπε παραπάνω)

- **Ασθενείς με άλλους παράγοντες αιμορραγικού κινδύνου:**

Όπως και με άλλους αντιθρομβωτικούς παράγοντες, η ριβαροξαμπάνη δε συνιστάται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:

- ο συγγενείς ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές
- ο μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση
- ο άλλη γαστρεντερική νόσος χωρίς ενεργό εξέλκωση, η οποία δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές αιμορραγίας (π.χ. φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα και γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος).
- ο αγγειακή αμφιβληστροειδοπάθεια
- ο βρογχεκτασία ή ιστορικό πνευμονικής αιμορραγίας

- **Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοανάταξη:**

Η ριβαροξαμπάνη μπορεί να ξεκινήσει ή να συνεχιστεί σε ασθενείς, οι οποίοι μπορεί να απαιτούν καρδιοανάταξη.

Για καρδιοανάταξη καθοδηγούμενη από διοισοφάγειο υπερηχογράφημα σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αντιπηκτικά, η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη πρέπει να ξεκινήσει τουλάχιστον 4 ώρες πριν την ανάταξη ώστε να εξασφαλιστεί επαρκής αντιπηκτική αγωγή.

Για όλους τους ασθενείς πριν από την ανάταξη θα πρέπει να αναζητηθεί επιβεβαίωση ότι ο ασθενής έχει λάβει την ριβαροξαμπάνη όπως του συνταγογραφήθηκε. Οι αποφάσεις για την έναρξη και διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιπηκτική αγωγή στους ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοανάταξη.

- **Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες:**

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες. Ως εκ τούτου, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι η ριβαροξαμπάνη παρέχει επαρκή αντιπηκτική δράση σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη δεν συνιστάται για τους συγκεκριμένους ασθενείς.

- **Ασθενείς με καρκίνο:**

Οι ασθενείς με κακοήγη νόσο μπορεί ταυτόχρονα να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας και θρόμβωσης. Το εξατομικευμένο όφελος της αντιθρομβωτικής θεραπείας θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο που εξαρτάται από τη θέση του όγκου, την αντινεοπλασματική θεραπεία και το στάδιο της νόσου. Όγκοι που εντοπίζονται στο γαστρεντερικό ή στο ουρογεννητικό σύστημα έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη. Σε ασθενείς με κακοήγη νεοπλάσματα με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, η χρήση της ριβαροξαμπάνης αντενδείκνυται.

- **Αιμοδυναμικώς ασταθείς ασθενείς με πνευμονική εμβολή ή ασθενείς στους οποίους απαιτείται θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή:**

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτές τις κλινικές καταστάσεις.

ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

Λόγω περιορισμένης απορρόφησης, αναμένεται ένα φαινόμενο οροφής χωρίς περαιτέρω αύξηση της μέσης έκθεσης στο πλάσμα σε υπερθεραπευτικές δόσεις των 50 mg ριβαροξαμπάνης ή ανώτερες. Μπορεί να εξεταστεί η χρήση ενεργού άνθρακα για τη μείωση της απορρόφησης σε περίπτωση υπερδοσολογίας της ριβαροξαμπάνης.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγικής επιπλοκής σε ασθενή που παίρνει ριβαροξαμπάνη, η επόμενη χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει ή η θεραπεία πρέπει να διακοπεί, ως αρμόζει.

Κατάλληλη εξατομικευμένη θεραπεία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ανάλογα με τις ανάγκες, όπως:

- Συμπτωματική θεραπεία, όπως μηχανική συμπίεση (π.χ. για σοβαρή επίσταξη), χειρουργική αιμόσταση με διαδικασίες ελέγχου της αιμορραγίας, αναπλήρωση υγρών και αιμοδυναμική υποστήριξη, παράγωγα αίματος (συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, ανάλογα με τη σχετιζόμενη αναιμία ή διαταραχή πήξης) ή αιμοπετάλια.
- Σε περίπτωση που μια αιμορραγία δεν μπορεί να ελεγχθεί με τα ανωτέρω μέτρα, πρέπει να εξεταστεί είτε η χορήγηση ενός ειδικού παράγοντα αναστροφής (andexanet alfa) αναστολέα του παράγοντα Χα, που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης, ή ενός ειδικού προπηκτικού παράγοντα αντιστροφής, όπως το συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (PCC), συμπύκνωμα ενεργοποιημένου συμπλόκου προθρομβίνης (APCC) ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa (r-FVIIa). Εντούτοις, υπάρχει μέχρι σήμερα πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία από τη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων σε άτομα που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Λόγω της υψηλής δέσμευσης σε πρωτεΐνες του πλάσματος, η ριβαροξαμπάνη δεν αναμένεται να είναι αιμοδιλίσιμη.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Δεν υπάρχει ανάγκη παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη ριβαροξαμπάνη στην καθημερινή κλινική πρακτική. Παρόλα αυτά, η μέτρηση των επιπέδων ριβαροξαμπάνης με μια βαθμονομημένη ποσοτική εξέταση

μέτρησης της δραστηριότητας έναντι του παράγοντα Χα μπορεί να είναι χρήσιμη σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όταν η γνώση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη μπορεί να βοηθήσει στη λήψη κλινικών αποφάσεων, π.χ. υπερδοσολογία και επείγουσα εγχείρηση.

Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) επηρεάζεται από τη ριβαροξαμπάνη με δοσοεξαρτώμενο τρόπο με στενή συσχέτιση ως προς τις συγκεντρώσεις πλάσματος εάν χρησιμοποιείται Νεοπλαστίνη για τη δοκιμασία. Άλλα αντιδραστήρια θα μπορούσαν να δώσουν διαφορετικά αποτελέσματα. Η ερμηνεία του PT πρέπει να γίνεται σε δευτερόλεπτα, διότι το INR έχει βαθμονομηθεί και επικυρωθεί μόνο για τα κουμαρινικά αντιπηκτικά και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για οποιοδήποτε άλλο αντιπηκτικό.

Ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και HepTest παρατείνονται επίσης με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Ωστόσο, δεν συνιστώνται για την εκτίμηση της φαρμακοδυναμικής δράσης της ριβαροξαμπάνης. Δεν υπάρχει ανάγκη παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη ριβαροξαμπάνη στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Ωστόσο, εάν ενδείκνυται κλινικά, τα επίπεδα της ριβαροξαμπάνης μπορούν να μετρηθούν με βαθμονομημένες ποσοτικές μετρήσεις της αντι-Χα δραστηριότητας.

- 5. Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ενήλικους ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, ηλικία ≥ 75 ετών, σακχαρώδη διαβήτη, προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο.**

ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

Η συνιστώμενη δόση είναι 20 mg άπαξ ημερησίως, η οποία είναι επίσης η συνιστώμενη μέγιστη δόση.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:

Περιορισμένα κλινικά δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min) υποδεικνύουν ότι οι συγκεντρώσεις ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα αυξάνονται σημαντικά. Συνεπώς, η ριβαροξαμπάνη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή στους συγκεκριμένους ασθενείς.

Δε συνιστάται η χρήση σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης < 15 ml/min. Σε ασθενείς με μέτρια (κάθαρση κρεατινίνης 30 - 49 ml/min) ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 15 - 29 ml/min), εφαρμόζονται οι ακόλουθες δοσολογικές συστάσεις:

Για την πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή, η συνιστώμενη δόση είναι 15 mg άπαξ ημερησίως.

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας σε ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 50 - 80 ml/min). Η ριβαροξαμπάνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που αυξάνουν τις συγκεντρώσεις της ριβαροξαμπάνης στο πλάσμα.

Διάρκεια της θεραπείας:

Η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη πρέπει να συνεχιστεί μακροπρόθεσμα εφόσον το όφελος της πρόληψης του αγγειακού εγκεφαλικού και της συστημικής εμβολής υπερσχύει του κινδύνου αιμορραγίας.

Παράλειψη δόσης:

Εάν παραλειφθεί μια δόση, ο ασθενής πρέπει να λάβει ριβαροξαμπάνη αμέσως και να συνεχίσει την επόμενη ημέρα με την πρόσληψη άπαξ ημερησίως, όπως συνιστάται. Η δόση δεν πρέπει να διπλασιαστεί εντός της ίδιας ημέρας για να αναπληρωθεί η δόση που παραλείφθηκε.

ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΛΗΨΗ

Το ROXEGO 15 mg και 20 mg πρέπει να λαμβάνεται με την τροφή. Η λήψη αυτών των δόσεων ταυτόχρονα με την τροφή υποστηρίζει την απαιτούμενη απορρόφηση του φαρμάκου, εξασφαλίζοντας έτσι υψηλή από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα.

Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, ένα δισκίο ROXEGO μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμιχθεί με νερό ή πολτό μήλου αμέσως πριν από τη χρήση και να χορηγηθεί από του στόματος. Μετά τη χορήγηση των θρυμματισμένων επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ROXEGO, 15 mg ή 20 mg, η δόση θα πρέπει να ακολουθείται αμέσως από τροφή.

Το θρυμματισμένο δισκίο ROXEGO μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω γαστρικών σωλήνων.

ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Εάν απαιτείται επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική επέμβαση, η ριβαροξαμπάνη 15 mg και 20 mg θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες πριν από την παρέμβαση, εάν είναι δυνατόν, και με βάση την κλινική κρίση του γιατρού. Εάν η διαδικασία δεν μπορεί να καθυστερήσει, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να αξιολογηθεί έναντι του επείγοντος της παρέμβασης.

Η ριβαροξαμπάνη πρέπει να αρχίσει ξανά το συντομότερο δυνατόν μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική παρέμβαση, εφόσον η κλινική κατάσταση το επιτρέπει και έχει δημιουργηθεί επαρκής αιμόσταση όπως καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό.

ΡΑΧΙΑΙΑ/ ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ Ή ΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗ

Όταν χρησιμοποιείται νευραξονική αναισθησία (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαία/επισκληρίδιος παρακέντηση, οι ασθενείς που θεραπεύονται με αντιθρομβωτικούς παράγοντες για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών διατρέχουν τον κίνδυνο ανάπτυξης επισκληρίδιου ή ενδορραχιαίου αιματώματος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος αυτών των συμβάντων μπορεί να αυξηθεί από:

- την μετεγχειρητική χρήση επισκληρίδιων καθετήρων
- την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση
- τραυματική ή επαναλαμβανόμενη επισκληρίδιο ή ραχιαία παρακέντηση.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για σημεία και συμπτώματα νευρολογικής δυσλειτουργίας (π.χ. αιμωδία ή αδυναμία των ποδιών, δυσλειτουργία των εντέρων ή της ουροδόχου κύστεως). Εάν παρατηρηθούν νευρολογικές επιπτώσεις, απαιτείται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από την νευραξονική επεμβατική διαδικασία, ο γιατρός πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο όφελος έναντι του κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αντιπηκτική αγωγή για θρομβοπροφύλαξη. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε τέτοιες καταστάσεις με τη χρήση της ριβαροξαμπάνης 15 mg ή 20 mg.

Για τη μείωση πιθανού κινδύνου αιμορραγίας σχετιζόμενης με την ταυτόχρονη χρήση της ριβαροξαμπάνης και νευραξονικής αναισθησίας (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαίας παρακέντησης, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη το φαρμακοκινητικό προφίλ της ριβαροξαμπάνης. Η

τοποθέτηση ή η αφαίρεση ενός επισκληριδίου καθετήρα ή η ραχιαία παρακέντηση διενεργείται καλύτερα όταν η αντιπηκτική δράση της ριβαροξαμπάνης εκτιμάται ότι είναι χαμηλή. Ωστόσο, δεν είναι γνωστός ο ακριβής χρόνος για την επίτευξη μιας επαρκώς χαμηλής αντιπηκτικής δράσης σε κάθε ασθενή.

Για την αφαίρεση ενός επισκληριδίου καθετήρα και βάσει των γενικών φαρμακοκινητικών χαρακτηριστικών, τουλάχιστον 2 ημιζωές, δηλαδή τουλάχιστον 18 ώρες σε νέους ασθενείς και 26 ώρες σε ηλικιωμένους ασθενείς πρέπει να περάσουν μετά την τελευταία λήψη ριβαροξαμπάνης. (βλ. παράγραφο 5.2 της ΠΧΠ). Μετά την αφαίρεση του καθετήρα, θα πρέπει να περάσουν τουλάχιστον 6 ώρες πριν χορηγηθεί η επόμενη δόση της ριβαροξαμπάνης. Σε περίπτωση τραυματικής παρακέντησης, η χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει για 24 ώρες.

ΑΛΛΑΓΗ ΑΠΟ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ (ABK) ΣΕ ROXEGO

Για ασθενείς υπό θεραπευτική αγωγή για πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής, η θεραπεία με ABK πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσει η θεραπεία με το ROXEGO όταν η τιμή Διεθνούς Ομαλοποιημένης Σχέσης (INR) είναι $\leq 3,0$.

Η τιμή INR δεν είναι κατάλληλη για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης της ριβαροξαμπάνης και επομένως δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.

ΑΛΛΑΓΗ ΑΠΟ ROXEGO ΣΕ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ (ABK)

Η συνεχής επαρκής αντιπηκτικότητα πρέπει να διασφαλίζεται κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε μετάβασης σε ένα εναλλακτικό αντιπηκτικό.

Σε ασθενείς που αλλάζουν από τη ριβαροξαμπάνη σε ABK, οι ABK πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα μέχρι η τιμή INR να είναι $\geq 2,0$.

Για τις πρώτες δύο ημέρες της μεταβατικής περιόδου, πρέπει να χρησιμοποιηθεί η τυπική αρχική δοσολογία των ABK, ακολουθούμενη τις επόμενες ημέρες από τη δοσολογία ABK, όπως υποδεικνύεται από τις εξετάσεις INR. Ενόσω οι ασθενείς λαμβάνουν παράλληλα ριβαροξαμπάνη και ABK, η τιμή INR δεν πρέπει να ελέγχεται νωρίτερα από 24 ώρες μετά από την προηγούμενη δόση αλλά πριν από την επόμενη δόση ριβαροξαμπάνης. Όταν η ριβαροξαμπάνη διακοπεί, οι εξετάσεις INR μπορούν να γίνουν αξιόπιστα τουλάχιστον 24 ώρες μετά από την τελευταία δόση.

ΑΛΛΑΓΗ ΑΠΟ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΣΕ ROXEGO

Για ασθενείς που λαμβάνουν ένα παρεντερικό αντιπηκτικό, διακόψτε το παρεντερικό αντιπηκτικό και ξεκινήστε το ROXEGO έως 2 ώρες πριν από το χρόνο που θα ε χορηγηίτο η επόμενη δόση του παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους) ή κατά το χρόνο της διακοπής ενός συνεχώς χορηγούμενου παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη).

ΑΛΛΑΓΗ ΑΠΟ ROXEGO ΣΕ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

Χορηγήστε την πρώτη δόση του παρεντερικού αντιπηκτικού κατά το χρόνο που θα έπρεπε

να ληφθεί η επόμενη δόση ριβαροξαμπάνης.

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Όπως και με όλα τα αντιπηκτικά φάρμακα, η ριβαροξαμπάνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Ως εκ τούτου, η ριβαροξαμπάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- Ενεργό κλινικά σημαντική αιμορραγία.
- Βλάβη ή κατάσταση, εάν θεωρείται ότι αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει παρούσα ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση, παρουσία κακοηθών νεοπλασμάτων σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση του εγκεφάλου ή της σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμών, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστούς οισοφαγικούς κισσούς ή υπόνοια ύπαρξής τους, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή σοβαρές ενδορραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες.
- Η ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (ΜΚΗ), ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη κτλ.), παράγωγα ηπαρίνης (φονταπαρινούξη κτλ.), από στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, απιξαμπάνη κτλ.) δεν συνιστάται εκτός ειδικών συνθηκών αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας ή όταν η ΜΚΗ δίνεται σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ενός ανοικτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα
- Ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένων των κιρρωτικών ασθενών με Child Pugh Β και C.

Επίσης, η ριβαροξαμπάνη αντενδείκνυται στις εξής περιπτώσεις:

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.
- Κατά τη διάρκεια της κύησης. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη.
- Κατά το θηλασμό. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί/ θα αποφευχθεί η θεραπεία.

ΕΙΔΙΚΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ

Ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξάνει με την αυξανόμενη ηλικία. Αρκετές υποομάδες ασθενών διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα αιμορραγικών επιπλοκών.

Η απόφαση για τη θεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνεται μετά την αξιολόγηση του οφέλους της θεραπείας έναντι του κινδύνου αιμορραγίας:

- **Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:** Δείτε την ενότητα «ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ» για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία
- **Συγχορηγούμενα φάρμακα:**
 - Η χρήση της ριβαροξαμπάνης δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγείται συστηματική θεραπεία με αντιμυκητιασικές αζόλες (όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζαконаζόλη) ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV (π.χ. ριτοναβίρη).
 - Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) και αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) και αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης- σεροτονίνης (SNRI).
 - Η αλληλεπίδραση με ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη ή φλουκοναζόλη πιθανότατα δεν είναι κλινικά σημαντική στους περισσότερους ασθενείς, αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία βλέπε παραπάνω)

- **Ασθενείς με άλλους παράγοντες αιμορραγικού κινδύνου:**

Όπως και με άλλους αντιθρομβωτικούς παράγοντες, η ριβαροξαμπάνη δε συνιστάται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:

- συγγενείς ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές
 - μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση
 - άλλη γαστρεντερική νόσος χωρίς ενεργό εξέλκωση, η οποία δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε επιπλοκές αιμορραγίας (π.χ. φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα και γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος).
 - αγγειακή αμφιβληστροειδοπάθεια
 - βρογχεκτασία ή ιστορικό πνευμονικής αιμορραγίας
- **Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοανάταξη:**

Η ριβαροξαμπάνη μπορεί να ξεκινήσει ή να συνεχιστεί σε ασθενείς, οι οποίοι μπορεί να απαιτούν καρδιοανάταξη.

Για καρδιοανάταξη καθοδηγούμενη από διαιοσφάγειο υπερηχογράφημα σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αντιπηκτικά, η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη πρέπει να ξεκινήσει τουλάχιστον 4 ώρες πριν την ανάταξη ώστε να εξασφαλιστεί επαρκής αντιπηκτική αγωγή.

Για όλους τους ασθενείς πριν από την ανάταξη θα πρέπει να αναζητηθεί επιβεβαίωση ότι ο ασθενής έχει λάβει την ριβαροξαμπάνη όπως του

συνταγογραφήθηκε. Οι αποφάσεις για την έναρξη και διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιπηκτική αγωγή στους ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοανάταξη.

- ***Ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση stent:***

Υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα από μια παρεμβατική μελέτη με πρωταρχικό στόχο την αξιολόγηση της ασφάλειας σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή που υποβάλλονται σε PCI με τοποθέτηση stent. Τα δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητα σε αυτόν τον πληθυσμό είναι περιορισμένα. Δεν υπάρχουν δεδομένα για αντίστοιχους ασθενείς με ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου / παροδικού ισχαιμικού επεισοδίου (ΤΙΑ).

- ***Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες:***

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες. Ως εκ τούτου, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι η ριβαροξαμπάνη παρέχει επαρκή αντιπηκτική δράση σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη δεν συνιστάται για τους συγκεκριμένους ασθενείς.

- ***Ασθενείς με καρκίνο:***

Οι ασθενείς με κακοήγη νόσο μπορεί ταυτόχρονα να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας και θρόμβωσης. Το εξατομικευμένο όφελος της αντιθρομβωτικής θεραπείας θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο που εξαρτάται από τη θέση του όγκου, την αντινεοπλασματική θεραπεία και το στάδιο της νόσου. Όγκοι που εντοπίζονται στο γαστρεντερικό ή στο ουρογεννητικό σύστημα έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη. Σε ασθενείς με κακοήγη νεοπλάσματα με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, η χρήση της ριβαροξαμπάνης αντενδείκνυται.

- ***Αιμοδυναμικώς ασταθείς ασθενείς με πνευμονική εμβολή ή ασθενείς στους οποίους απαιτείται θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή:***

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτές τις κλινικές καταστάσεις.

- ***Παιδιατρικός Πληθυσμός***

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ROXEGO σε παιδιά ηλικίας 0 έως < 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί για την ένδειξη πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστηματικής εμβολής σε ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

ΥΠΕΡΛΟΣΟΛΟΓΙΑ

Λόγω περιορισμένης απορρόφησης, αναμένεται ένα φαινόμενο οροφής χωρίς περαιτέρω

αύξηση της μέσης έκθεσης στο πλάσμα σε υπερθεραπευτικές δόσεις των 50 mg ριβαροξαμπάνης ή ανώτερες. Μπορεί να εξεταστεί η χρήση ενεργού άνθρακα για τη μείωση της απορρόφησης σε περίπτωση υπερδοσολογίας της ριβαροξαμπάνης.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγικής επιπλοκής σε ασθενή που παίρνει ριβαροξαμπάνη, η επόμενη χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει ή η θεραπεία πρέπει να διακοπεί, ως αρμόζει.

Κατάλληλη εξατομικευμένη θεραπεία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ανάλογα με τις ανάγκες, όπως:

- Συμπτωματική θεραπεία, όπως μηχανική συμπίεση (π.χ. για σοβαρή επίσταξη), χειρουργική αιμόσταση με διαδικασίες ελέγχου της αιμορραγίας, αναπλήρωση υγρών και αιμοδυναμική υποστήριξη, παράγωγα αίματος (συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, ανάλογα με τη σχετιζόμενη αναιμία ή διαταραχή πήξης) ή αιμοπετάλια.
- Σε περίπτωση που μια αιμορραγία δεν μπορεί να ελεγχθεί με τα ανωτέρω μέτρα, πρέπει να εξεταστεί είτε η χορήγηση ενός ειδικού παράγοντα αναστροφής (andexanet alfa) αναστολέα του παράγοντα Xa, που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης, ή ενός ειδικού προπηκτικού παράγοντα αντιστροφής, όπως το συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (PCC), συμπύκνωμα ενεργοποιημένου συμπλόκου προθρομβίνης (APCC) ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa (r-FVIIa). Εντούτοις, υπάρχει μέχρι σήμερα πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία από τη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων σε άτομα που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Λόγω της υψηλής δέσμευσης σε πρωτεΐνες του πλάσματος, η ριβαροξαμπάνη δεν αναμένεται να είναι αιμοδιυλίσιμη.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Δεν υπάρχει ανάγκη παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη ριβαροξαμπάνη στην καθημερινή κλινική πρακτική. Παρόλα αυτά, η μέτρηση των επιπέδων ριβαροξαμπάνης με μια βαθμονομημένη ποσοτική εξέταση μέτρησης της δραστηριότητας έναντι του παράγοντα Xa μπορεί να είναι χρήσιμη σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όταν η γνώση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη μπορεί να βοηθήσει στη λήψη κλινικών αποφάσεων, π.χ. υπερδοσολογία και επείγουσα εγχείρηση.

Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) επηρεάζεται από τη ριβαροξαμπάνη με δόσοεξαρτώμενο τρόπο με στενή συσχέτιση ως προς τις συγκεντρώσεις πλάσματος εάν χρησιμοποιείται Νεοπλαστίνη για τη δοκιμασία. Άλλα αντιδραστήρια θα μπορούσαν να δώσουν διαφορετικά αποτελέσματα. Η ερμηνεία του PT πρέπει να γίνεται σε δευτερόλεπτα, διότι το INR έχει βαθμονομηθεί και επικυρωθεί μόνο για τα κουμαρινικά αντιπηκτικά και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για οποιοδήποτε άλλο αντιπηκτικό.

Ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και HepTest παρατείνονται επίσης με δοσοεξαρτώμενο τρόπο. Ωστόσο, δεν συνιστώνται για την εκτίμηση της φαρμακοδυναμικής δράσης της ριβαροξαμπάνης. Δεν υπάρχει ανάγκη παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη ριβαροξαμπάνη στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Ωστόσο, εάν ενδείκνυται κλινικά, τα επίπεδα της ριβαροξαμπάνης μπορούν να μετρηθούν με βαθμονομημένες ποσοτικές μετρήσεις της αντι-Χα δραστικότητας.

6. Θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών και βάρους από 30 kg έως 50 kg μετά από τουλάχιστον 5 ημέρες αρχικής παρεντερικής αντιπηκτικής θεραπείας.

ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

Η θεραπεία με το ROXEGO σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών πρέπει να αρχίζει μετά από τουλάχιστον 5 ημέρες αρχικής παρεντερικής αντιπηκτικής θεραπείας.

Η δόση για παιδιά και εφήβους υπολογίζεται με βάση το σωματικό βάρος.

- Σωματικό βάρος από 30 έως 50 kg: συνιστάται δόση 15 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως. Αυτή είναι η μέγιστη ημερήσια δόση.

- Σωματικό βάρος 50 kg ή περισσότερο: συνιστάται δόση 20 mg ριβαροξαμπάνης άπαξ ημερησίως. Αυτή είναι η μέγιστη ημερήσια δόση.

Το βάρος του παιδιού πρέπει να παρακολουθείται και η δόση να επανεξετάζεται τακτικά. Αυτό γίνεται για να διασφαλιστεί ότι διατηρείται μια θεραπευτική δόση. Οι προσαρμογές της δόσης πρέπει να γίνονται μόνο με βάση τις αλλαγές στο σωματικό βάρος.

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:

- Παιδιά και έφηβοι με ήπια νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης 50 - 80 ml/min/1,73 m²): δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης, με βάση τα δεδομένα σε ενήλικες και περιορισμένα δεδομένα σε παιδιατρικούς ασθενείς.

- Παιδιά και έφηβοι με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (ρυθμός σπειραματικής διήθησης < 50 ml/min/1,73 m²): Το ROXEGO δεν συνιστάται καθώς δεν υπάρχουν διαθέσιμα κλινικά δεδομένα.

Διάρκεια της θεραπείας:

Η θεραπεία πρέπει να συνεχιστεί για τουλάχιστον 3 μήνες σε παιδιά και εφήβους. Η θεραπεία μπορεί να επεκταθεί σε έως και 12 μήνες όταν είναι κλινικά απαραίτητο. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σε παιδιά που να υποστηρίζουν μείωση της δόσης μετά από 6 μήνες θεραπείας. Η σχέση οφέλους-κινδύνου της συνεχιζόμενης θεραπείας μετά τους 3 μήνες θα πρέπει να αξιολογείται σε εξατομικευμένη βάση λαμβάνοντας υπόψη τον κίνδυνο υποτροπιάζουσας θρόμβωσης έναντι του πιθανού κινδύνου αιμορραγίας.

Παράλειψη δόσης:

Εάν παραλειφθεί μια δόση, η δόση που παραλείφθηκε πρέπει να ληφθεί το συντομότερο δυνατόν αφού αυτό γίνει αντιληπτό, αλλά μόνο την ίδια ημέρα. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, ο ασθενής πρέπει να παραλείψει τη δόση και να συνεχίσει με την επόμενη δόση όπως του συνταγογραφήθηκε. Ο ασθενής δεν πρέπει να πάρει δύο δόσεις για να αναπληρώσει μια δόση που παραλείφθηκε.

ΑΠΟ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΤΟΣ ΛΗΨΗ

Το ROXEGO 15 mg και 20 mg πρέπει να λαμβάνεται με την τροφή. Η λήψη αυτών των δόσεων ταυτόχρονα με την τροφή υποστηρίζει την απαιτούμενη απορρόφηση του φαρμάκου, εξασφαλίζοντας έτσι υψηλή από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα.

Για ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν ολόκληρα δισκία, ένα δισκίο ROXEGO μπορεί να θρυμματιστεί και να αναμιχθεί με νερό ή πολτό μήλου αμέσως πριν από τη χρήση και να χορηγηθεί από του στόματος. Μετά τη χορήγηση των θρυμματισμένων επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων ROXEGO, 15 mg ή 20 mg, η δόση θα πρέπει να ακολουθείται αμέσως από τροφή.

Το θρυμματισμένο δισκίο ROXEGO μπορεί επίσης να χορηγηθεί μέσω γαστρικών σωλήνων.

Παιδιά και έφηβοι βάρους 30 kg έως 50 kg:

Το ROXEGO προορίζεται για από στόματος χρήση.

Πρέπει να υποδεικνύεται στον ασθενή να καταπίνει το δισκίο με υγρό. Πρέπει επίσης να λαμβάνεται με τροφή. Τα δισκία πρέπει να λαμβάνονται με μεσοδιάστημα περίπου 24 ωρών.

Σε περίπτωση που ο ασθενής φτύσει αμέσως τη δόση ή κάνει εμετό εντός 30 λεπτών μετά τη λήψη της δόσης, θα πρέπει να δοθεί μια νέα δόση. Ωστόσο, εάν ο ασθενής κάνει εμετό περισσότερο από 30 λεπτά μετά τη δόση, η δόση δεν πρέπει να επαναχορηγηθεί και η επόμενη δόση θα πρέπει να ληφθεί όπως είναι προγραμματισμένο.

Το δισκίο δεν πρέπει να διαχωρίζεται σε μια προσπάθεια παροχής κλάσματος μιας δόσης δισκίου.

ΠΕΡΙΕΓΧΕΙΡΗΤΙΚΗ ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ

Εάν απαιτείται επεμβατική διαδικασία ή χειρουργική επέμβαση, η ριβαροξαμπάνη 15mg & 20 mg θα πρέπει να διακόπτεται τουλάχιστον 24 ώρες πριν από την παρέμβαση, εάν είναι δυνατόν, και με βάση την κλινική κρίση του γιατρού. Εάν η διαδικασία δεν μπορεί να καθυστερήσει, ο αυξημένος κίνδυνος αιμορραγίας πρέπει να αξιολογηθεί έναντι του επείγοντος της παρέμβασης.

Η ριβαροξαμπάνη πρέπει να αρχίσει ξανά το συντομότερο δυνατόν μετά την επεμβατική διαδικασία ή τη χειρουργική παρέμβαση, εφόσον η κλινική κατάσταση το επιτρέπει και έχει δημιουργηθεί επαρκής αιμόσταση όπως καθορίζεται από τον θεράποντα ιατρό.

ΡΑΧΙΑΙΑ/ ΕΠΙΣΚΛΗΡΙΔΙΟΣ ΑΝΑΙΣΘΗΣΙΑ Ή ΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗ

Όταν χρησιμοποιείται νευραξονική αναισθησία (ραχιαία/επισκληρίδιος αναισθησία) ή ραχιαία/επισκληρίδιος παρακέντηση, οι ασθενείς που θεραπεύονται με αντιθρομβωτικούς παράγοντες για την πρόληψη θρομβοεμβολικών επιπλοκών διατρέχουν τον κίνδυνο ανάπτυξης επισκληρίδιου ή ενδορραχιαίου αιματώματος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε μακροχρόνια ή μόνιμη παράλυση. Ο κίνδυνος αυτών των συμβάντων μπορεί να αυξηθεί από:

- την μετεγχειρητική χρήση επισκληρίδιων καθετήρων
- την ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων που επηρεάζουν την αιμόσταση
- τραυματική ή επαναλαμβανόμενη επισκληρίδιο ή ραχιαία παρακέντηση.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται συχνά για σημεία και συμπτώματα νευρολογικής δυσλειτουργίας (π.χ. αιμωδία ή αδυναμία των ποδιών, δυσλειτουργία των εντέρων ή της ουροδόχου κύστεως). Εάν παρατηρηθούν νευρολογικές επιπτώσεις, απαιτείται επείγουσα διάγνωση και θεραπεία. Πριν από την νευραξονική επεμβατική διαδικασία, ο γιατρός πρέπει να εξετάσει το ενδεχόμενο όφελος έναντι του κινδύνου σε ασθενείς υπό αντιπηκτική αγωγή ή σε ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αντιπηκτική αγωγή για θρομβοπροφύλαξη. Δεν υπάρχει κλινική εμπειρία σε τέτοιες καταστάσεις με τη χρήση της ριβαροξαμπάνης 15 mg ή 20 mg. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον χρόνο τοποθέτησης ή αφαίρεσης νευραξονικού καθετήρα σε παιδιά ενόσω λαμβάνουν θεραπεία με ριβαροξαμπάνη. Σε τέτοιες περιπτώσεις, διακόψτε τη ριβαροξαμπάνη και εξετάστε τη χρήση ενός παρεντερικού αντιπηκτικού βραχείας διάρκειας δράσης.

ΑΛΛΑΓΗ ΑΠΟ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ (ABK) ΣΕ ROXEGO

Όταν οι ασθενείς αλλάζουν από ABK στο ROXEGO, η τιμή INR δεν είναι κατάλληλη για τη μέτρηση της αντιπηκτικής δράσης της ριβαροξαμπάνης και επομένως δεν πρέπει να χρησιμοποιείται.

ΑΛΛΑΓΗ ΑΠΟ ROXEGO ΣΕ ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΤΑΜΙΝΗΣ Κ (ABK)

Η συνεχής επαρκής αντιπηκτικότητα πρέπει να διασφαλίζεται κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε μετάβασης σε ένα εναλλακτικό αντιπηκτικό.

Παιδιά που αλλάζουν από το ROXEGO σε ABK χρειάζεται να συνεχίσουν το ROXEGO για 48 ώρες μετά την πρώτη δόση του ABK. Μετά από 2 ημέρες συγχορήγησης, πρέπει να ληφθεί η τιμή INR πριν από την επόμενη προγραμματισμένη δόση του ROXEGO. Η συγχορήγηση ROXEGO και ABK συνιστάται να συνεχιστεί μέχρι η τιμή INR να είναι $\geq 2,0$. Όταν το ROXEGO διακοπεί, οι εξετάσεις INR μπορούν να γίνουν αξιόπιστα 24 ώρες μετά από την τελευταία δόση.

ΑΛΛΑΓΗ ΑΠΟ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ ΣΕ ROXEGO

Για ασθενείς που λαμβάνουν ένα παρεντερικό αντιπηκτικό, διακόψτε το παρεντερικό αντιπηκτικό και ξεκινήστε το ROXEGO έως 2 ώρες πριν από το χρόνο που θα ε χορηγείτο η επόμενη δόση του παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους) ή κατά το χρόνο της διακοπής ενός συνεχώς χορηγούμενου παρεντερικού φαρμακευτικού προϊόντος (π.χ. ενδοφλέβια μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη).

ΑΛΛΑΓΗ ΑΠΟ ROXEGO ΣΕ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΑ ΑΝΤΙΠΗΚΤΙΚΑ

Χορηγήστε την πρώτη δόση του παρεντερικού αντιπηκτικού κατά το χρόνο που θα έπρεπε να ληφθεί η επόμενη δόση ριβαροξαμπάνης.

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Όπως και με όλα τα αντιπηκτικά φάρμακα, η ριβαροξαμπάνη μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο αιμορραγίας. Ως εκ τούτου, η ριβαροξαμπάνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με:

- Ενεργό κλινικά σημαντική αιμορραγία.
- Βλάβη ή κατάσταση, εάν θεωρείται ότι αποτελεί σημαντικό κίνδυνο για σοβαρή αιμορραγία. Αυτό μπορεί να περιλαμβάνει παρούσα ή πρόσφατη γαστρεντερική εξέλκωση, παρουσία κακοηθών νεοπλασμάτων σε υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, πρόσφατη κάκωση του εγκεφάλου ή της σπονδυλικής στήλης, πρόσφατη χειρουργική επέμβαση εγκεφάλου, σπονδυλικής στήλης ή οφθαλμών, πρόσφατη ενδοκρανιακή αιμορραγία, γνωστούς οισοφαγικούς κισσούς ή υπόνοια ύπαρξής τους, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, αγγειακά ανευρύσματα ή σοβαρές ενδορραχιαίες ή ενδοεγκεφαλικές αγγειακές ανωμαλίες.
- Η ταυτόχρονη θεραπεία με άλλα αντιπηκτικά π.χ. μη κλασματοποιημένη ηπαρίνη (ΜΚΗ), ηπαρίνες μικρού μοριακού βάρους (ενοξαπαρίνη, δαλτεπαρίνη κτλ.), παράγωγα ηπαρίνης (φονταπαρινούξη κτλ.), από στόματος αντιπηκτικά (βαρφαρίνη, ετεξιλική δαβιγατράνη, απιξαμπάνη κτλ.) δεν συνιστάται εκτός ειδικών συνθηκών αλλαγής αντιπηκτικής θεραπείας ή όταν η ΜΚΗ δίνεται σε δόσεις απαραίτητες για τη διατήρηση ενός ανοικτού κεντρικού φλεβικού ή αρτηριακού καθετήρα
- Ηπατική νόσο σχετιζόμενη με διαταραχή της πήξης του αίματος και κλινικά σχετιζόμενο κίνδυνο αιμορραγίας συμπεριλαμβανομένων των κίρρωτικών ασθενών με Child Pugh B και C.

Επίσης, η ριβαροξαμπάνη αντενδείκνυται στις εξής περιπτώσεις:

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

ΕΙΔΙΚΟΙ ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ

Ο κίνδυνος αιμορραγίας αυξάνει με την αυξανόμενη ηλικία. Αρκετές υποομάδες ασθενών διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας και θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για σημεία και συμπτώματα αιμορραγικών επιπλοκών.

Η απόφαση για τη θεραπεία σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνεται μετά την αξιολόγηση του οφέλους της θεραπείας έναντι του κινδύνου αιμορραγίας:

- **Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:** Δείτε την ενότητα «ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΗ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ» για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία

- **Συγχορηγούμενα φάρμακα:**

Ο βαθμός των αλληλεπιδράσεων στον παιδιατρικό πληθυσμό δεν είναι γνωστός. Τα δεδομένα αλληλεπιδράσεων που αναφέρονται παρακάτω λήφθηκαν από ενήλικες και οι προειδοποιήσεις θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη για τον παιδιατρικό πληθυσμό

- Η χρήση της ριβαροξαμπάνης δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους συγχορηγείται συστηματική θεραπεία με αντιμυκητιασικές αζόλες (όπως κετοконаζόλη, ιτρακοναζόλη, βορικοναζόλη και ποζαконаζόλη) ή αναστολείς πρωτεάσης του HIV (π.χ. ριτοναβίρη).
- Απαιτείται προσοχή εάν στους ασθενείς συγχορηγούνται φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν την αιμόσταση, όπως μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φαρμακευτικά προϊόντα (ΜΣΑΦ), ακετυλοσαλικυλικό οξύ (ΑΣΟ) και αναστολείς της συσσώρευσης αιμοπεταλίων ή εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRI) και αναστολείς επαναπρόσληψης νορεπινεφρίνης- σεροτονίνης (SNRI).
- Η αλληλεπίδραση με ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη ή φλουκοναζόλη πιθανότατα δεν είναι κλινικά σημαντική στους περισσότερους ασθενείς, αλλά μπορεί να είναι δυνητικά σημαντική σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (Για ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία βλέπε παραπάνω)

- **Ασθενείς με άλλους παράγοντες αιμορραγικού κινδύνου:**

Όπως και με άλλους αντιθρομβωτικούς παράγοντες, η ριβαροξαμπάνη δε συνιστάται σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, όπως:

- συγγενείς ή επίκτητες αιμορραγικές διαταραχές
- μη ελεγχόμενη σοβαρή αρτηριακή υπέρταση
- άλλη γαστρεντερική νόσος χωρίς ενεργό εξέλκωση, η οποία δυνητικά μπορεί να οδηγήσει σε επιπολικές αιμορραγίας (π.χ. φλεγμονώδης νόσος του εντέρου, οισοφαγίτιδα, γαστρίτιδα και γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος).
- αγγειακή αμφιβληστροειδοπάθεια
- βρογχεκτασία ή ιστορικό πνευμονικής αιμορραγίας

- **Ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοανάταξη:**

Η ριβαροξαμπάνη μπορεί να ξεκινήσει ή να συνεχιστεί σε ασθενείς, οι οποίοι μπορεί να απαιτούν καρδιοανάταξη.

Για καρδιοανάταξη καθοδηγούμενη από διοισοφάγειο υπερηχογράφημα σε

ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με αντιπηκτικά, η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη πρέπει να ξεκινήσει τουλάχιστον 4 ώρες πριν την ανάταξη ώστε να εξασφαλιστεί επαρκής αντιπηκτική αγωγή.

Για όλους τους ασθενείς πριν από την ανάταξη θα πρέπει να αναζητηθεί επιβεβαίωση ότι ο ασθενής έχει λάβει την ριβαροξαμπάνη όπως του συνταγογραφήθηκε. Οι αποφάσεις για την έναρξη και διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις καθιερωμένες κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιπηκτική αγωγή στους ασθενείς που υποβάλλονται σε καρδιοανάταξη.

- ***Ασθενείς με προσθετικές βαλβίδες:***

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με προσθετικές καρδιακές βαλβίδες. Ως εκ τούτου, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποστηρίζουν ότι η ριβαροξαμπάνη παρέχει επαρκή αντιπηκτική δράση σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Η θεραπεία με ριβαροξαμπάνη δεν συνιστάται για τους συγκεκριμένους ασθενείς.

- ***Ασθενείς με καρκίνο:***

Οι ασθενείς με κακοήγη νόσο μπορεί ταυτόχρονα να διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας και θρόμβωσης. Το εξατομικευμένο όφελος της αντιθρομβωτικής θεραπείας θα πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου αιμορραγίας σε ασθενείς με ενεργό καρκίνο που εξαρτάται από τη θέση του όγκου, την αντινεοπλασματική θεραπεία και το στάδιο της νόσου. Όγκοι που εντοπίζονται στο γαστρεντερικό ή στο ουρογεννητικό σύστημα έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ριβαροξαμπάνη. Σε ασθενείς με κακοήγη νεοπλασμάτα με υψηλό κίνδυνο αιμορραγίας, η χρήση της ριβαροξαμπάνης αντενδείκνυται.

- ***Αιμοδυναμικώς ασταθείς ασθενείς με πνευμονική εμβολή ή ασθενείς στους οποίους απαιτείται θρομβόλυση ή πνευμονική εμβολεκτομή:***

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της ριβαροξαμπάνης δεν έχουν τεκμηριωθεί σε αυτές τις κλινικές καταστάσεις.

ΥΠΕΡΔΟΣΟΛΟΓΙΑ

Λόγω περιορισμένης απορρόφησης, αναμένεται ένα φαινόμενο οροφής χωρίς περαιτέρω αύξηση της μέσης έκθεσης στο πλάσμα σε υπερθεραπευτικές δόσεις των 50 mg ριβαροξαμπάνης ή ανώτερες. Μπορεί να εξεταστεί η χρήση ενεργού άνθρακα για τη μείωση της απορρόφησης σε περίπτωση υπερδοσολογίας της ριβαροξαμπάνης.

ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΡΡΑΓΙΑΣ

Σε περίπτωση εμφάνισης αιμορραγικής επιπλοκής σε ασθενή που παίρνει ριβαροξαμπάνη, η επόμενη χορήγηση της ριβαροξαμπάνης πρέπει να καθυστερήσει ή η θεραπεία πρέπει να διακοπεί, ως αρμόζει.

Κατάλληλη εξατομικευμένη θεραπεία θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ανάλογα με τις ανάγκες, όπως:

- Συμπτωματική θεραπεία, όπως μηχανική συμπίεση (π.χ. για σοβαρή επίσταξη), χειρουργική αιμόσταση με διαδικασίες ελέγχου της αιμορραγίας, αναπλήρωση υγρών και αιμοδυναμική υποστήριξη, παράγωγα αίματος (συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, ανάλογα με τη σχετιζόμενη αναιμία ή διαταραχή πήξης) ή αιμοπετάλια.
- Σε περίπτωση που μια αιμορραγία δεν μπορεί να ελεγχθεί με τα ανωτέρω μέτρα, πρέπει να εξεταστεί είτε η χορήγηση ενός ειδικού παράγοντα αναστροφής (andexanet alfa) αναστολέα του παράγοντα Χα, που ανταγωνίζεται τη φαρμακοδυναμική δράση της ριβαροξαμπάνης, ή ενός ειδικού προπηκτικού παράγοντα αντιστροφής, όπως το συμπύκνωμα συμπλόκου προθρομβίνης (PCC), συμπύκνωμα ενεργοποιημένου συμπλόκου προθρομβίνης (APCC) ή ανασυνδυασμένου παράγοντα VIIa (r-FVIIa). Εντούτοις, υπάρχει μέχρι σήμερα πολύ περιορισμένη κλινική εμπειρία από τη χρήση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων σε άτομα που λαμβάνουν ριβαροξαμπάνη. Λόγω της υψηλής δέσμευσης σε πρωτεΐνες του πλάσματος, η ριβαροξαμπάνη δεν αναμένεται να είναι αιμοδιλίσσιμη.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΗΚΤΙΚΟΤΗΤΑΣ

Δεν υπάρχει ανάγκη παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη ριβαροξαμπάνη στην καθημερινή κλινική πρακτική. Παρόλα αυτά, η μέτρηση των επιπέδων ριβαροξαμπάνης με μια βαθμονομημένη ποσοτική εξέταση μέτρησης της δραστηριότητας έναντι του παράγοντα Χα μπορεί να είναι χρήσιμη σε εξαιρετικές περιπτώσεις, όταν η γνώση της έκθεσης στη ριβαροξαμπάνη μπορεί να βοηθήσει στη λήψη κλινικών αποφάσεων, π.χ. υπερδοσολογία και επείγουσα εγχείρηση.

Ο χρόνος προθρομβίνης (PT) επηρεάζεται από τη ριβαροξαμπάνη με δόσοεξαρτώμενο τρόπο με στενή συσχέτιση ως προς τις συγκεντρώσεις πλάσματος εάν χρησιμοποιείται Νεοπλαστίνη για τη δοκιμασία. Άλλα αντιδραστήρια θα μπορούσαν να δώσουν διαφορετικά αποτελέσματα. Η ερμηνεία του PT πρέπει να γίνεται σε δευτερόλεπτα, διότι το INR έχει βαθμονομηθεί και επικυρωθεί μόνο για τα κουμαρινικά αντιπηκτικά και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί για οποιοδήποτε άλλο αντιπηκτικό.

Ο χρόνος ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης (aPTT) και HepTest παρατείνονται επίσης με δόσοεξαρτώμενο τρόπο. Ωστόσο, δεν συνιστώνται για την εκτίμηση της φαρμακοδυναμικής δράσης της ριβαροξαμπάνης. Δεν υπάρχει ανάγκη παρακολούθησης των παραμέτρων πήξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τη ριβαροξαμπάνη στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Ωστόσο, εάν ενδείκνυται κλινικά, τα επίπεδα της ριβαροξαμπάνης μπορούν να μετρηθούν με βαθμονομημένες ποσοτικές μετρήσεις της αντι-Χα δραστηριότητας. Το χαμηλότερο όριο ποσοτικοποιήσεων πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν η δοκιμασία αντι-Χα

χρησιμοποιείται για την ποσοτικοποίηση των συγκεντρώσεων πλάσματος της ριβαροξαμπάνης σε παιδιά. Ουδός για τα συμβάντα αποτελεσματικότητας ή ασφάλειας δεν έχει τεκμηριωθεί.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΕΠΙΣΚΟΠΗΣΗΣ ΔΟΣΟΛΟΓΙΑΣ

Παρακαλώ συμβουλευτείτε την ΠΧΠ για πλήρεις πληροφορίες του προϊόντος.

ΕΝΔΕΙΞΗ	ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ	ΕΙΔΙΚΟΙ ΠΛΥΘΗΣΜΟΙ
Πρόληψη του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου και της συστημικής εμβολής σε ενήλικους ασθενείς με μη βαλβιδική κολπική μαρμαρυγή με έναν ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, όπως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, υπέρταση, ηλικία ≥ 75 ετών, σακχαρώδη διαβήτη, προηγούμενο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο ή παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο.	ΡΙΒΑΡΟΞΑΜΠΑΝΗ 20mg άπαξ ημερησίως	
Θεραπεία της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) και πρόληψη της υποτροπής της ΦΘΕ σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών και βάρους από 30 kg έως 50 kg μετά από τουλάχιστον 5 ημέρες αρχικής	- Σωματικό βάρος από 30 έως 50 kg: ΡΙΒΑΡΟΞΑΜΠΑΝΗ 15 mg άπαξ ημερησίως - Σωματικό βάρος 50 kg ή περισσότερο: ΡΙΒΑΡΟΞΑΜΠΑΝΗ 20 mg άπαξ ημερησίως	

ΕΝΔΕΙΞΗ	ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ	ΕΙΔΙΚΟΙ ΠΛΥΘΗΣΜΟΙ
παρεντερικής αντιπηκτικής θεραπείας.		
Θεραπεία της εν τω βάθει φλεβικής θρόμβωσης (ΕΒΦΘ) και της πνευμονικής εμβολής (ΠΕ) και πρόληψη της υποτροπής της ΕΒΦΘ και της ΠΕ σε ενήλικους	Θεραπεία και πρόληψη της υποτροπής ΕΒΦΘ και ΠΕ: Ημέρα 1-21: Ριβαροξαμπάνη 15mg δύο φορές ημερησίως Πρόληψη της υποτροπής: Ημέρα 22 και εξής: Ριβαροξαμπάνη 20mg άπαξ ημερησίως <i>Νεφρική δυσλειτουργία με CrCl 15-49ml/min: Ριβαροξαμπάνη 15mg άπαξ ημερησίως, εάν ο εκτιμώμενος κίνδυνος αιμορραγίας του ασθενούς υπερτερεί του κινδύνου υποτροπής</i> Παρατεταμένη πρόληψη της υποτροπής ΕΒΦΘ και ΠΕ: Μετά από τουλάχιστον 6 μήνες θεραπείας: Ριβαροξαμπάνη 10mg άπαξ ημερησίως ή Ριβαροξαμπάνη 20 mg άπαξ ημερησίως	Πρόληψη της υποτροπής ΕΒΦΘ και ΠΕ σε ασθενείς υψηλού κινδύνου: • Ριβαροξαμπάνη 20mg άπαξ ημερησίως για παρατεταμένη πρόληψη της υποτροπής, μετά από θεραπεία τουλάχιστον 6 μηνών, σε ασθενείς στους οποίους ο κίνδυνος υποτροπής ΕΒΦΘ ή ΠΕ θεωρείται υψηλός, όπως αυτοί: • Με επιπεπλεγμένες συννοσηρότητες • Που έχουν αναπτύξει υποτροπιάζουσα ΕΒΦΘ ή ΠΕ ενώ λάμβαναν παρατεταμένη πρόληψη με ριβαροξαμπάνη 10 mg άπαξ ημερησίως,
Πρόληψη της φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ) σε ενήλικους ασθενείς που υποβάλλονται σε εκλεκτική χειρουργική επέμβαση αντικατάστασης ισχίου ή γόνατος	Ριβαροξαμπάνη 10mg άπαξ ημερησίως Χειρουργείο Αντικατάστασης Ισχίου Διάρκεια θεραπείας 5 εβδομάδες Χειρουργείο Αντικατάστασης Γόνατος Διάρκεια θεραπείας 2 εβδομάδες	

ΕΝΔΕΙΞΗ	ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ	ΕΙΔΙΚΟΙ ΠΛΥΘΗΣΜΟΙ
Πρόληψη αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς με ΣΝ ή συμπτωματική ΠΑΝ σε υψηλό κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων	Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με ΑΣΟ 75-100 mg/ημέρα	
Πρόληψη των αθηροθρομβωτικών επεισοδίων σε ενήλικες ασθενείς μετά από ΟΣΣ με αυξημένους καρδιακούς βιοδείκτες	Ριβαροξαμπάνη 2,5 mg δύο φορές την ημέρα σε συνδυασμό με τυπική αντιαιμοπεταλιακή θεραπεία (ΑΣΟ 75-100 mg/ημέρα μόνο ή ΑΣΟ 75-100 mg/ημέρα συν κλοπιδογρέλη 75 mg/ημέρα ή τυπική δόση τικλοπιδίνης)	

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Παρακαλείσθε να αναφέρετε οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται στους ασθενείς σας οι οποίοι λαμβάνουν το ROXEGO [ριβαροξαμπάνη]. Είναι σημαντικό να καταγραφεί τόσο η **εμπορική ονομασία** όσο και ο **αριθμός παρτίδας** του προϊόντος που λαμβάνει ο ασθενής.

Κατά την αναφορά, παρακαλείσθε να παρέχετε όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών σχετικά με το ιατρικό ιστορικό, οποιαδήποτε συγχορήγηση άλλου φαρμάκου, καθώς και τις ημερομηνίες εμφάνισης και θεραπείας.

Υπενθυμίζεται ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση του ROXEGO αναφέρονται σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αυθόρμητων αναφορών στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών, με την υποβολή της Κίτρινης Κάρτας με τους εξής τρόπους:

- Ηλεκτρονική υποβολή της Κίτρινης Κάρτας μέσω της ιστοσελίδας του ΕΟΦ <http://www.eof.gr/> ή απευθείας <http://www.kitrinikarta.gr>
- Έντυπη μορφή αποστολή μέσω ταχυδρομείου, ατελώς, στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ (Μεσογείων 284, 15562, Χολαργός) τηλέφωνο επικοινωνίας: 213-2040337.
- Σάρωση, μέσω του έξυπνου κινητού σας, του παρακάτω κωδικού QR, για να μεταβείτε στην ιστοσελίδα <http://www.eof.gr>, για τη συμπλήρωση της «ΚΙΤΡΙΝΗΣ ΚΑΡΤΑΣ».



Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

Παρακαλείσθε να ενημερώνετε τους ασθενείς σας για τους ως άνω τρόπους υποβολής Κίτρινης Κάρτας στον ΕΟΦ.

Εναλλακτικά οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορούν να αναφέρονται στην Υπεύθυνη Φαρμακοεπαγρύπνησης της Win Medica A.E., μέσω τηλεφώνου +30 210-9960971 ή email safetywm@medwork.gr.