

Mibrex (rywaroksaban)

Wskazówki dla lekarzy przepisujących lek



Spis treści

Karta ostrzegawcza dla pacjenta	4
Zalecenia dotyczące dawkowania	4
Profilaktyka udaru u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową	4
Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek	4
Czas trwania leczenia	5
Pominięcie dawki	5
Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową poddawani PCI z założeniem stentu	5
Pacjenci poddawani kardiowersji	5
Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych pacjentów	6
Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek	6
Czas trwania leczenia	7
Pominięcie dawki	7
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową (ChW) lub objawową chorobą tętnic obwodowych (ChTO), u których występuje wysokie ryzyko zdarzeń niedokrwiennych	8
Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek	8
Czas trwania leczenia	8
Jednoczesne stosowanie z terapią przeciwplatekową	8
Inne ostrzeżenia i środki ostrożności u pacjentów z ChW/ChTO	9
Pominięcie dawki produktu Mibrex	9
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) z podwyższonymi biomarkerami sercowymi	10
Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek	10
Czas trwania leczenia	10
Jednoczesne stosowanie z terapią przeciwplatekową	11
Inne ostrzeżenia i środki ostrożności u pacjentów z OZW	11
Pominięcie dawki	11
Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów poddawanych planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego	12
Czas trwania leczenia	12
Pominięcie dawki	12

Przyjmowanie doustne	12
Postępowanie okołooperacyjne.....	12
Znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe	13
Zalecenia dotyczące poszczególnych wskazań znajdują się w poniższych punktach:.....	13
Profilaktyka udaru i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową (NVAF)	13
Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP u osób dorosłych	13
Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów poddawanych planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego.....	14
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową (ChW) lub objawową chorobą tętnic obwodowych (ChTO), u których występuje wysokie ryzyko zdarzeń niedokrwiennych	14
Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) z podwyższonymi biomarkerami sercowymi	14
Zmiana leczenia z VKA na produkt Mibrex	15
Zmiana leczenia z produktu Mibrex na VKA	16
Zmiana leczenia z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt Mibrex	17
Zmiana leczenia z produktu Mibrex na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe. 17	
Populacje potencjalnie narażone na większe ryzyko krwawienia	17
Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek	18
Pacjenci przyjmujący równocześnie inne produkty lecznicze.....	18
Pacjenci z innymi czynnikami ryzyka krwotocznego.....	18
Pacjenci z chorobą nowotworową	19
Inne przeciwwskazania.....	19
Przedawkowanie	19
Badania układu krzepnięcia	20
Przegląd dawkowania.....	21
Uwagi	22

Karta ostrzegawcza dla pacjenta

Każda osoba, której przepisano produkt Mibrex 2,5 mg, 10 mg, 15 mg lub 20 mg, musi otrzymać kartę ostrzegawczą dla pacjenta. Jest ona dostarczana z opakowaniem produktu. Należy wyjaśnić konsekwencje leczenia przeciwzakrzepowego. W szczególności należy omówić z pacjentem konieczność przestrzegania zaleceń, objawy krwawienia i sytuacje wymagające kontaktu z lekarzem.

Karta ostrzegawcza dla pacjenta poinformuje lekarzy i stomatologów o leczeniu przeciwzakrzepowym pacjenta i będzie zawierała dane kontaktowe do wykorzystania w nagłych przypadkach. Pacjenta należy poinstruować, aby zawsze nosił przy sobie kartę ostrzegawczą i okazywał ją każdemu pracownikowi służby zdrowia.

Zalecenia dotyczące dawkowania

Profilaktyka udaru u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową

Zalecana dawka w profilaktyce udaru i zatorowości systemowej u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową wynosi 20 mg raz na dobę.

SCHMAT DAWKOWANIA

Leczenie ciągłe

 Mibrex 20 mg raz na dobę¹

Przyjmować podczas posiłków

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Zalecana dawka u pacjentów z umiarkowanymi (klirens kreatyniny [CICR] 30–49 ml/min) lub ciężkimi (CICR 15–29 ml/min) zaburzeniami czynności nerek wynosi 15 mg raz na dobę. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Mibrex u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CICR 15–29 ml/min) i nie zaleca się jego stosowania u pacjentów z CICR < 15 ml/min. Należy zachować ostrożność, stosując produkt Mibrex u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek otrzymujących jednocześnie inne produkty lecznicze zwiększające stężenie rywaroksabanu w osoczu.

¹ Zalecany schemat dawkowania u pacjentów z migotaniem przedsionków i umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz poniżej).

Czas trwania leczenia

Leczenie produktem Mibrex należy kontynuować długotrwale pod warunkiem, że korzyści wynikające z profilaktyki udaru przewyższają potencjalne ryzyko krwawienia.

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien niezwłocznie przyjąć produkt Mibrex i następnego dnia kontynuować przyjmowanie produktu raz na dobę zgodnie z zaleceniami. Nie należy stosować dawki podwójnej tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Pacjenci z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową poddawani PCI z założeniem stentu

Istnieje ograniczone doświadczenie ze stosowaniem mniejszej dawki produktu Mibrex wynoszącej 15 mg raz na dobę (lub 10 mg produktu Mibrex raz na dobę u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek [klirens kreatyniny 30–49 ml/min]) w skojarzeniu z inhibitorem P2Y₁₂ przez okres maksymalnie 12 miesięcy u pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową, którzy wymagają stosowania doustnych leków przeciwzakrzepowych i są poddawani PCI z założeniem stentu.

Pacjenci poddawani kardiowersji

Leczenie produktem Mibrex można rozpocząć lub kontynuować u pacjentów, którzy mogą wymagać kardiowersji. W przypadku kardiowersji pod kontrolą echokardiografii i przezprzełykowej (TEE) u pacjentów, którzy nie otrzymywali wcześniej leków przeciwzakrzepowych, leczenie produktem Mibrex należy rozpocząć co najmniej 4 godziny przed kardiowersją w celu zapewnienia odpowiedniego działania przeciwzakrzepowego. U wszystkich pacjentów przed kardiowersją należy uzyskać potwierdzenie, że pacjent przyjmował produkt Mibrex zgodnie z zaleceniami lekarza. Decyzje dotyczące rozpoczęcia i czasu trwania leczenia powinny być podejmowane z uwzględnieniem ustalonych wytycznych dotyczących leczenia przeciwzakrzepowego u pacjentów poddawanych kardiowersji.

Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz profilaktyka nawrotowej ZŻG i ZP u dorosłych pacjentów

Pacjenci są początkowo leczeni produktem Mibrex w dawce 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie. Po tym początkowym leczeniu podaje się produkt Mibrex w dawce 20 mg raz na dobę przez dalszy okres leczenia. Jeśli wskazane jest długoterminowe zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP (po zakończeniu co najmniej 6-miesięcznego leczenia ZŻG lub ZP), zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę. U pacjentów, u których ryzyko nawrotu ZŻG lub ZP uznaje się za wysokie, takich jak osoby z powikłanymi chorobami współistniejącymi lub u których wystąpiła nawrotowa ZŻG lub ZP podczas przedłużonej profilaktyki produktem Mibrex w dawce 10 mg raz na dobę, należy rozważyć zastosowanie dawki produktu Mibrex wynoszącej 20 mg raz na dobę. Produkt Mibrex 10 mg **nie** jest zalecany w trakcie początkowych 6 miesięcy leczenia ZŻG lub ZP.

SCHMAT DAWKOWANIA

Dni 1 do 21 Począwszy od dnia 22 Po zakończeniu co najmniej 6 miesięcy

Mibrex 15 mg
dwa razy na dobę²



Mibrex 20 mg
raz na dobę²



Mibrex 10 mg
raz na dobę²



LUB

Mibrex 20 mg
raz na dobę²



U pacjentów, u których ryzyko nawrotu ZŻG lub ZP uznaje się za wysokie (np. z powikłanymi chorobami współistniejącymi, nawrotową ZŻG/ ZP podczas przedłużonej profilaktyki przy użyciu dawki 10 mg raz na dobę) należy rozważyć zastosowanie dawki produktu Mibrex wynoszącej 20 mg raz na dobę².



Mibrex 10 mg: PRZYJMOWAĆ Z POSIŁKIEM LUB BEZ POSIŁKU
Mibrex 15/20 mg: MUSI BYĆ PRZYJMOWANY Z POSIŁKIEM

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Pacjenci z umiarkowanymi (CICR 30–49 ml/min) lub ciężkimi (CICR 15–29 ml/min) zaburzeniami czynności nerek leczeni z powodu ostrej ZŻG, ostrej ZP oraz profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP powinni być leczeni produktem Mibrex w dawce 15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie.

- ◆ Następnie zalecana dawka to 20 mg produktu Mibrex raz na dobę. Należy rozważyć zmniejszenie dawki z 20 mg raz na dobę do 15 mg raz na dobę, jeśli ocenione ryzyko krwawienia u pacjenta przewyższa ryzyko nawrotowej

² Zalecany schemat dawkowania u pacjentów z ZŻG/ZP i umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz podrozdział "Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek").

ZŻG i ZP. Zalecenia dotyczące stosowania dawki 15 mg oparte są na modelowaniu farmakokinetycznym (PK) i nie były badane w tych warunkach klinicznych. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu MIBREX u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CICR 15–29 ml/min) i nie zaleca się jego stosowania u pacjentów z CICR < 15 ml/min. Kiedy zalecana dawka wynosi 10 mg raz na dobę (po ≥ 6 miesiącach terapii), nie jest konieczna modyfikacja dawki w stosunku do dawki zalecanej. Należy zachować ostrożność, stosując produkt Mibrex u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek³ otrzymujących jednocześnie inne produkty lecznicze zwiększające stężenie rywaroksabanu w osoczu.

Czas trwania leczenia

U pacjentów z ZŻG/ZP wywołaną poważnymi przejściowymi czynnikami ryzyka (tj. niedawno przeżytym poważnym zabiegiem chirurgicznym lub urazem) należy rozważyć krótkotrwałe leczenie (≥ 3 miesiące). Dłuższy czas leczenia należy rozważyć u pacjentów ze sprowokowaną ZŻG/ZP niezwiązaną z poważnymi przejściowymi czynnikami ryzyka, niesprowokowaną ZŻG/ZP lub nawrotową ZŻG/ZP w wywiadzie.

Pominięcie dawki

- ◆ **Okres leczenia dwa razy na dobę** (15 mg dwa razy na dobę przez pierwsze 3 tygodnie): W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien niezwłocznie przyjąć produkt Mibrex, aby zapewnić przyjęcie dawki 30 mg na dobę. W takim przypadku można przyjąć jednocześnie dwie tabletki 15 mg. Następnego dnia kontynuować regularne przyjmowanie w dawce 15 mg dwa razy na dobę.
- ◆ **Okres leczenia raz na dobę (po upływie 3 tygodni)**: W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien niezwłocznie przyjąć produkt Mibrex i następnego dnia kontynuować przyjmowanie produktu raz na dobę zgodnie z zaleceniami. Nie należy stosować dawki podwójnej tego samego dnia w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

³ Z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CICR 30–49 ml/min) w przypadku produktu Mibrex 10 mg.

Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową (ChW) lub objawową chorobą tętnic obwodowych (ChTO), u których występuje wysokie ryzyko zdarzeń niedokrwiennych

SCHMAT DAWKOWANIA

Indywidualny czas trwania leczenia

 Mibrex 2,5 mg dwa razy na dobę

 Mibrex 2,5 mg: PRZYJMOWAĆ Z POSIŁKIEM LUB BEZ POSIŁKU

Pacjenci przyjmujący produkt Mibrex 2,5 mg dwa razy na dobę powinni również przyjmować dobową dawkę kwasu acetylosalicylowego (ASA) wynoszącą 75–100 mg.

U pacjentów po udanym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej (chirurgicznym lub wewnątrznaczyniowym, w tym hybrydowym) z powodu objawowej **ChTO**, nie należy rozpoczynać leczenia do czasu uzyskania hemostazy (patrz także punkt 5.1 ChPL).

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CICR 30–49 ml/min). Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Mibrex u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CICR 15–29 ml/min) i nie zaleca się jego stosowania u pacjentów z CICR < 15 ml/min.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CICR 30–49 ml/min) przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze zwiększające stężenie rywaroksabanu w osoczu, należy zachować ostrożność, stosując produkt Mibrex.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia należy określić indywidualnie dla każdego pacjenta na podstawie regularnych ocen i należy rozważyć ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowych względem ryzyka krwawienia.

Jednoczesne stosowanie z terapią przeciwplatekową

U pacjentów z ostrym zdarzeniem zakrzepowym lub poddawanych procedurze naczyniowej, u których istnieje potrzeba stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej,

należy przeanalizować czy stosowanie Mibrex 2,5 mg dwa razy na dobę powinno być kontynuowane w zależności od rodzaju zdarzenia lub procedury oraz schematu leczenia przeciwplatekowego.

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności u pacjentów z ChW/ChTO

U pacjentów z ChW/ChTO o wysokim ryzyku wystąpienia zdarzeń niedokrwienych badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Mibrex w dawce 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z ASA.

U pacjentów po niedawno przebyłym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej z powodu objawowej ChTO, badano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Mibrex 2,5 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z lekiem przeciwplatekowym - samym ASA lub ASA plus krótkotrwałe stosowanym kłopidogrelem. Jeśli jest to konieczne, podwójne leczenie przeciwplatekowe kłopidogrelem powinno być krótkotrwałe; należy unikać długotrwałego podwójnego leczenia przeciwplatekowego.

Pacjenci po niedawno przebyłym udanym zabiegu rewaskularyzacji kończyny dolnej (chirurgicznym lub wewnątrznaczyniowym, w tym hybrydowym) z powodu objawowej ChTO mogli dodatkowo otrzymywać standardową dawkę kłopidogrelu raz na dobę przez okres do 6 miesięcy. (patrz także punkt 5.1 ChPL).

Leczenie w skojarzeniu z innymi lekami przeciwplatekowymi, np. prasugrelem lub tikagrelorem, nie było badane i nie jest zalecane.

Jednoczesne leczenie ChW/ChTO produktem Mibrex 2,5 mg dwa razy na dobę i ASA jest przeciwwskazane u pacjentów po przebyłym w ciągu miesiąca udarze krwotocznym lub lakunarnym bądź jakimkolwiek udarze mózgu.

Należy zachować ostrożność, stosując produkt Mibrex w skojarzeniu z ASA u pacjentów z ChW/ChTO:

- ♦ w wieku ≥ 75 lat. Należy regularnie oceniać stosunek korzyści z leczenia do ryzyka indywidualnie dla każdego pacjenta
- ♦ o mniejszej masie ciała (< 60 kg)
- ♦ u pacjentów z ChW i ciężką objawową niewydolnością serca. Wyniki badań wskazują, że korzyści leczenia Mibrex u takich pacjentów mogą być mniejsze (patrz punkt 5.1 ChPL).

Pominięcie dawki produktu Mibrex

W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien kontynuować regularne stosowanie produktu Mibrex w dawce 2,5 mg zgodnie z zaleceniami w następnym zaplanowanym terminie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) z podwyższonymi biomarkerami sercowymi

SCHMAT DAWKOWANIA

Indywidualny czas trwania leczenia

 Mibrex 2,5 mg dwa razy na dobę

 Mibrex 2,5 mg: PRZYJMOWAĆ Z POSIŁKIEM LUB BEZ POSIŁKU

Zalecana dawka produktu Mibrex wynosi 2,5 mg dwa razy na dobę, rozpoczynając możliwie jak najszybciej po ustabilizowaniu indeksowego zdarzenia OZW, lecz najwcześniej 24 godziny po przyjęciu do szpitala oraz w chwili, gdy pozajelitowe leczenie przeciwzakrzepowe byłoby normalnie przerwane.

Oprócz produktu Mibrex w dawce 2,5 mg pacjenci powinni również przyjmować dawkę dobową kwasu acetylosalicylowego (ASA) wynoszącą 75–100 mg lub dawkę dobową ASA oprócz dawki dobowej kłopidogrelu wynoszącej 75 mg lub standardowej dawki dobowej tyklopidyny.

Leczenie skojarzone z innymi lekami przeciwplatekowymi, np. prasugrelem lub tikagrelorem, nie było badane i nie jest zalecane.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CICR 30–49 ml/min). Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Mibrex u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (CICR 15–29 ml/min) i nie zaleca się jego stosowania u pacjentów z CICR < 15 ml/min.

U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CICR 30–49 ml/min) przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze zwiększające stężenie rywaroksabanu w osoczu, należy zachować ostrożność, stosując produkt Mibrex.

Czas trwania leczenia

Leczenie należy regularnie oceniać indywidualnie u każdego pacjenta, uwzględniając ryzyko zdarzeń niedokrwienych w stosunku do ryzyka krwawienia. Decyzję o przedłużeniu leczenia powyżej 12 miesięcy należy podjąć indywidualnie u każdego pacjenta, ponieważ doświadczenie w stosowaniu leku przez okres do 24 miesięcy jest ograniczone.

Jednoczesne stosowanie z terapią przeciwplatekową

U pacjentów z ostrym zdarzeniem zakrzepowym lub poddawanych procedurze naczyniowej, u których istnieje potrzeba stosowania podwójnej terapii przeciwplatekowej, należy przeanalizować czy stosowanie Mibrex 2,5 mg dwa razy na dobę powinno być kontynuowane w zależności od rodzaju zdarzenia lub procedury oraz schematu leczenia przeciwplatekowego.

Inne ostrzeżenia i środki ostrożności u pacjentów z OZW

Produkt Mibrex, podawany jednocześnie z ASA bądź ASA wraz z klopidoogrelem lub tyklopidyną, należy stosować ostrożnie u pacjentów z OZW:

- ◆ w wieku ≥ 75 lat. Należy regularnie oceniać stosunek korzyści z leczenia do ryzyka indywidualnie dla każdego pacjenta
- ◆ o mniejszej masie ciała (< 60 kg)

Jednoczesne leczenie OZW produktem Mibrex i lekiem przeciwplatekowym jest przeciwwskazane u pacjentów po przebyłym udarze mózgu lub przemijającym ataku niedokrwiennym (TIA).

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien kontynuować regularne stosowanie produktu Mibrex w dawce 2,5 mg zgodnie z zaleceniami w następnym zaplanowanym terminie. Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów poddawanych planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego

Zalecana dawka wynosi 10 mg produktu Mibrex doustnie raz na dobę. Dawkę początkową należy przyjąć 6 do 10 godzin po zabiegu chirurgicznym, pod warunkiem osiągnięcia hemostazy.

Czas trwania leczenia

Czas trwania leczenia zależy od ryzyka wystąpienia żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej u danego pacjenta, określanego na podstawie rodzaju zabiegu ortopedycznego.

- ◆ W przypadku pacjentów poddawanych poważnym operacjom stawu biodrowego zaleca się leczenie przez 5 tygodni
- ◆ W przypadku pacjentów poddawanych poważnym operacjom stawu kolanowego zaleca się leczenie przez 2 tygodnie

Pominięcie dawki

W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien niezwłocznie przyjąć produkt Mibrex i następnego dnia kontynuować przyjmowanie produktu zgodnie z wcześniejszym schematem.

Przyjmowanie doustne

Produkt Mibrex 2,5 mg i 10 mg można przyjmować z posiłkiem lub bez posiłku. Produkt Mibrex 15 mg i 20 mg należy przyjmować z posiłkiem. Przyjmowanie tych dawek jednocześnie z posiłkiem wspomaga wymagane wchłanianie leku, zapewniając w ten sposób wysoką biodostępność po podaniu doustnym. W przypadku pacjentów, którzy nie są w stanie połknąć całych tabletek, tabletkę Mibrex można rozgnieść i zmieszać z wodą lub przecierem jabłkowym bezpośrednio przed użyciem, a następnie podać doustnie. Po przyjęciu rozgniecionych tabletek powlekanych Mibrex 15 mg lub 20 mg należy natychmiast spożyć posiłek. Rozgniecioną tabletkę Mibrex można również podawać przez zgłębnik żołądkowy po potwierdzeniu prawidłowego umiejscowienia zgłębnika w żołądku. Rozgniecioną tabletkę należy podawać w niewielkiej ilości wody przez zgłębnik żołądkowy, który należy następnie przepłukać wodą. Po przyjęciu rozgniecionych tabletek powlekanych Mibrex 15 mg lub 20 mg, należy natychmiast podać żywność dojelitową.

Postępowanie okołoperacyjne

Jeśli wymagany jest zabieg inwazyjny lub interwencja chirurgiczna:

- ◆ Mibrex 10/15/20 mg należy odstawić co najmniej 24 godziny przed interwencją

- ◆ Mibrex 2,5 mg należy w miarę możliwości odstawić co najmniej 12 godzin przed interwencją, w oparciu o ocenę kliniczną lekarza. Jeżeli nie można opóźnić zabiegu, należy ocenić zwiększone ryzyko krwawienia względem pilności interwencji.

Stosowanie produktu Mibrex należy wznowić możliwie jak najszybciej po zabiegu inwazyjnym lub interwencji chirurgicznej, o ile sytuacja kliniczna na to pozwala i osiągnięto odpowiednią hemostazę.

Znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe lub nakłucie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe

Zastosowanie znieczulenia centralnego (znieczulenie podpajęczynówkowe/zewnątrzoponowe) lub nakłucia podpajęczynówkowego/zewnątrzoponowego u pacjentów leczonych produktami przeciwzakrzepowymi w celu zapobiegania powikłaniom zakrzepowo-zatorowym wiąże się z ryzykiem powstania krwiaka zewnątrzoponowego lub podpajęczynówkowego, co z kolei może spowodować długotrwałe lub trwałe porażenie. Ryzyko wystąpienia tych zdarzeń może być większe, jeśli cewnik zewnątrzoponowy pozostaje założony w okresie pooperacyjnym lub jeśli jednocześnie stosuje się inne produkty lecznicze wpływające na hemostazę. Ryzyko może być również zwiększone w sytuacji, gdy nakłucie zewnątrzoponowe lub podpajęczynówkowe było wykonane w sposób urazowy lub było powtarzane. Należy często kontrolować stan pacjentów w celu wykrycia podmiotowych i przedmiotowych objawów zaburzeń czynności układu nerwowego (np. drętwienie lub osłabienie kończyn dolnych, zaburzenia czynności jelit lub pęcherza moczowego). W przypadku stwierdzenia zaburzeń neurologicznych trzeba natychmiast przeprowadzić diagnostykę i rozpocząć leczenie. Przed interwencją centralną lekarz powinien rozważyć potencjalne korzyści względem ryzyka u pacjentów otrzymujących leki przeciwzakrzepowe lub u pacjentów mających otrzymywać leki przeciwzakrzepowe w profilaktyce przeciwzakrzepowej.

Zalecenia dotyczące poszczególnych wskazań znajdują się w poniższych punktach:

- ◆ Profilaktyka udaru i zatorowości systemowej u dorosłych pacjentów z migotaniem przedsionków niezwiązanym z wadą zastawkową (NVAF)
- ◆ Leczenie zakrzepicy żył głębokich (ZŻG) i zatorowości płucnej (ZP) oraz zapobieganie nawrotowej ZŻG i ZP u osób dorosłych

Brak jest doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania produktu Mibrex w dawce 15 mg i 20 mg w takich sytuacjach. W celu zmniejszenia potencjalnego ryzyka krwawienia związanego z jednoczesnym stosowaniem rywaroksabanu i znieczulenia centralnego (zewnątrzoponowego/podpajęczynówkowego) lub nakłucia podpajęczynówkowego należy wziąć pod uwagę profil farmakokinetyczny rywaroksabanu. Założenie lub usunięcie cewnika zewnątrzoponowego lub nakłucie lędźwiowe najlepiej wykonać, gdy działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu jest

szacowane jako słabe. Dokładny czas osiągnięcia wystarczająco słabego działania przeciwzakrzepowego u każdego pacjenta nie jest jednak znany.

Przed usunięciem cewnika zewnątrzoponowego i na podstawie ogólnych cech farmakokinetycznych po podaniu ostatniej dawki rywaroksabanu powinien upłynąć okres co najmniej dwa razy dłuższy niż okres półtrwania, tj. co najmniej 18 godzin u młodych pacjentów i 26 godzin u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2 ChPL). Po usunięciu cewnika powinno upłynąć co najmniej 6 godzin przed podaniem kolejnej dawki rywaroksabanu. W przypadku nakłucia wykonanego w sposób urazowy należy opóźnić podanie rywaroksabanu o 24 godziny.

- ◆ Profilaktyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (ŻChZZ) u dorosłych pacjentów poddawanych planowej operacji protezoplastyki stawu biodrowego lub kolanowego

W celu zmniejszenia potencjalnego ryzyka krwawienia związanego z jednoczesnym stosowaniem rywaroksabanu i znieczulenia centralnego (zewnątrzoponowego/podpajęczynówkowego) lub nakłucia podpajęczynówkowego należy wziąć pod uwagę profil farmakokinetyczny rywaroksabanu.

Założenie lub usunięcie cewnika zewnątrzoponowego lub nakłucie lędźwiowe najlepiej wykonać, gdy działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu jest szacowane jako słabe (patrz punkt 5.2 ChPL).

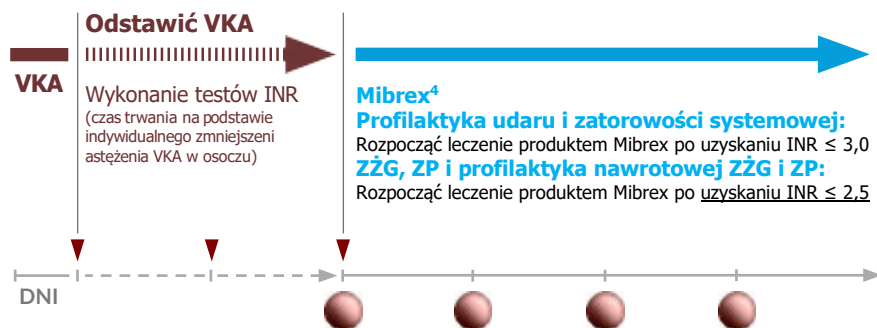
Przed usunięciem cewnika zewnątrzoponowego powinno upłynąć co najmniej 18 godzin od ostatniego podania rywaroksabanu. Po usunięciu cewnika powinno upłynąć co najmniej 6 godzin przed podaniem kolejnej dawki rywaroksabanu. W przypadku nakłucia wykonanego w sposób urazowy należy opóźnić podanie rywaroksabanu o 24 godziny.

- ◆ Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów z chorobą wieńcową (ChW) lub objawową chorobą tętnic obwodowych (ChTO), u których występuje wysokie ryzyko zdarzeń niedokrwienych
- ◆ Profilaktyka zdarzeń zakrzepowych na podłożu miażdżycowym u dorosłych pacjentów po ostrym zespole wieńcowym (OZW) z podwyższonymi biomarkerami sercowymi

Brak jest doświadczenia klinicznego dotyczącego stosowania dawki 2,5 mg z ASA w monoterapii lub ASA w skojarzeniu z klopidogrelem lub tyklopidyną w takich sytuacjach. W celu zmniejszenia potencjalnego ryzyka krwawienia związanego z jednoczesnym stosowaniem rywaroksabanu i znieczulenia centralnego (zewnątrzoponowego/podpajęczynówkowego) lub nakłucia podpajęczynówkowego należy wziąć pod uwagę profil farmakokinetyczny rywaroksabanu.

Założenie lub usunięcie cewnika zewnątrzoponowego lub nakłucie lędźwiowe najlepiej wykonać, gdy działanie przeciwzakrzepowe rywaroksabanu jest szacowane jako słabe (patrz punkt 5.2 ChPL). Dokładny czas osiągnięcia wystarczająco słabego działania przeciwzakrzepowego u każdego pacjenta nie jest jednak znany. Inhibitory agregacji płytek krwi należy odstawić zgodnie z zaleceniami podanymi w drukach informacyjnych wytwórcy.

Zmiana leczenia z VKA na produkt Mibrex

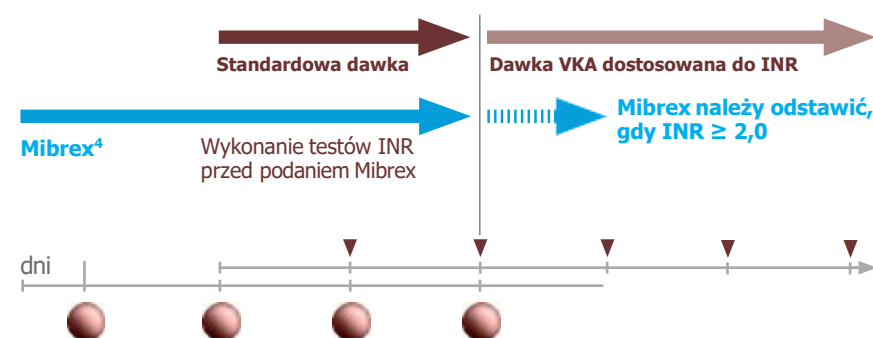


U pacjentów leczonych w celu **profilaktyki udaru mózgu i zatorowości systemowej** należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem Mibrex, gdy **INR** wynosi $\leq 3,0$.

U pacjentów leczonych z powodu **ZŻG, ZP i profilaktyki nawrotowej ZŻG i ZP** należy przerwać leczenie VKA i rozpocząć leczenie produktem Mibrex, gdy **INR** wynosi $\leq 2,5$.

Pomiar INR nie jest odpowiedni do oceny działania przeciwzakrzepowego produktu Mibrex i dlatego nie powinien być w tym celu stosowany. Leczenie samym produktem Mibrex nie wymaga rutynowej kontroli układu krzepnięcia.

Zmiana leczenia z produktu Mibrex na VKA



Ważne jest, aby zapewnić odpowiednie leczenie przeciwzakrzepowe przy jednoczesnym zminimalizowaniu ryzyka krwawienia podczas zmiany leczenia.

W przypadku zmiany leczenia na VKA należy stosować równocześnie Mibrex i VKA do momentu uzyskania **INR $\geq 2,0$** . Przez pierwsze 2 dni okresu zmiany leczenia należy stosować standardowe początkowe dawki VKA, a następnie podawać VKA, kierując się oznaczeniem INR.

Pomiar INR nie jest odpowiedni do oceny działania przeciwzakrzepowego produktu Mibrex. Podczas stosowania zarówno produktu Mibrex, jak i VKA, **wartość INR nie powinna być oznaczana wcześniej niż 24 godziny po podaniu poprzedniej dawki, lecz przed podaniem kolejnej dawki Mibrex.** Po odstawieniu produktu Mibrex wartości INR uzyskane co najmniej 24 godziny po przyjęciu ostatniej dawki w wiarygodny sposób odzwierciedlają dawkowanie VKA.

⁴ Patrz zalecenia dotyczące dawkowania w odniesieniu do wymaganej dawki dobowej.

Zmiana leczenia z pozajelitowych leków przeciwzakrzepowych na produkt Mibrex

- ◆ Pacjenci otrzymujący lek pozajelitowy według ustalonego schematu dawkowania, taki jak heparyna drobnocząsteczkowa (HDCz): Przerwać stosowanie leku pozajelitowego i rozpocząć stosowanie produktu Mibrex od 0 do 2 godzin przed podaniem kolejnej zaplanowanej dawki leku pozajelitowego
- ◆ Pacjenci otrzymujący ciągle podawany lek pozajelitowy, taki jak dożylna heparyna niefrakcjonowana: Rozpocząć stosowanie produktu Mibrex w chwili przerwania leczenia

Zmiana leczenia z produktu Mibrex na pozajelitowe leki przeciwzakrzepowe

Pierwszą dawkę pozajelitowego leku przeciwzakrzepowego podać w czasie, w którym byłaby przyjmowana kolejna dawka produktu Mibrex.

Populacje potencjalnie narażone na większe ryzyko krwawienia

Podobnie jak wszystkie leki przeciwzakrzepowe, Mibrex może zwiększać ryzyko krwawienia. Dlatego stosowanie produktu Mibrex jest przeciwwskazane u pacjentów:

- ◆ z aktywnym, klinicznie istotnym krwawieniem
- ◆ ze zmianami lub stanami chorobowymi uznawanymi za istotny czynnik ryzyka poważnego krwawienia. Mogą one obejmować obecne lub niedawne owrzodzenie przewodu pokarmowego, obecność nowotworu złośliwego obciążonego wysokim ryzykiem krwawienia, niedawno przebyty uraz mózgu lub kręgosłupa, niedawno przebyty zabieg chirurgiczny mózgu, kręgosłupa lub zabieg okulistyczny, niedawno przebyty krwotok śródczaszkowy, rozpoznanie lub podejrzenie żyłaków przełyku, wady rozwojowe tętniczo-żylny, tętniaki naczyniowe lub poważne nieprawidłowości naczyń krwionośnych w obrębie rdzenia kręgowego lub mózgu
- ◆ otrzymujących równocześnie leczenie jakimikolwiek innymi lekami przeciwzakrzepowymi, np. heparyną niefrakcjonowaną (HNF), HDCz (enoksaparyną, dalteparyną itp.), pochodnymi heparyny (fondaparynuksiem itp.), doustnymi lekami przeciwzakrzepowymi (warfaryną, eteksylanem dabigatranu, apiksabanem itp.), z wyjątkiem sytuacji zmiany leczenia przeciwzakrzepowego lub podawania HNF w dawkach koniecznych do utrzymania drożności centralnego cewnika żylnego lub tętniczego
- ◆ z chorobami wątroby przebiegającymi z koagulopatią i klinicznie istotnym ryzykiem krwawienia, w tym pacjenci z marskością wątroby stopnia B i C wg klasyfikacji Childa-Pugha

Ryzyko krwawienia wzrasta wraz z wiekiem.

Kilka podgrup pacjentów jest narażonych na zwiększone ryzyko i należy ich uważnie obserwować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych powikłań krwotocznych.

Decyzję o leczeniu takich pacjentów należy podjąć po ocenie korzyści z leczenia względem ryzyka krwawienia.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Patrz zalecenia dotyczące dawkowania u pacjentów z umiarkowanymi (CICR 30–49 ml/min) lub ciężkimi (CICR 15–29 ml/min) zaburzeniami czynności nerek. Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Mibrex u pacjentów z CICR 15–29 ml/min oraz u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek⁵ przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze zwiększające stężenie rywaroksabanu w osoczu.

Nie zaleca się stosowania produktu Mibrex u pacjentów z CICR < 15 ml/min.

Pacjenci przyjmujący równocześnie inne produkty lecznicze

- ◆ podawane ogólnoustrojowo leki przeciwgrzybicze z grupy azoli (takie jak ketokonazol, itraconazol, worykonazol i pozakonazol) lub inhibitory proteazy HIV (np. rytonawir): nie zaleca się stosowania produktu Mibrex
- ◆ należy zachować ostrożność u pacjentów otrzymujących jednocześnie leki wpływające na hemostazę, takie jak niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), ASA, inhibitory agregacji płytek krwi lub selektywne inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny (SSRI) i inhibitory zwrotnego wychwyty serotoniny i noradrenaliny (SNRI)
- ◆ u pacjentów z OZW oraz pacjentów z ChW/ChTO: Pacjenci leczeni produktem Mibrex i ASA lub produktem Mibrex i ASA wraz z klopidogrelem/tyklopidyną powinni otrzymywać jednoczesne leczenie NLPZ tylko wtedy, gdy korzyści przeważają nad ryzykiem krwawienia
- ◆ Jednoczesne stosowanie erytromycyny, klarytromycyny lub flukonazolu nie jest prawdopodobnie istotne klinicznie u większości pacjentów ale może być potencjalnie istotne u pacjentów wysokiego ryzyka (Patrz zalecenia dla pacjentów z zaburzeniami czynności nerek).

Pacjenci z innymi czynnikami ryzyka krwotocznego

Podobnie jak w przypadku innych leków przeciwzakrzepowych, nie zaleca się stosowania produktu Mibrex u pacjentów ze zwiększonym ryzykiem krwawienia, takim jak:

- ◆ wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepnięcia

⁵ Z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (CICR 30–49 ml/min) dla produktu Mibrex 2,5 mg i 10 mg.

- ◆ niewyrównane ciężkie nadciśnienie tętnicze
- ◆ inne choroby przewodu pokarmowego bez czynnego owróżnienia, które mogą potencjalnie prowadzić do powikłań krwotocznych (np. choroba zapalna jelit, zapalenie przełyku, zapalenie żołądka i choroba refluksowa przełyku)
- ◆ retinopatia naczyniowa
- ◆ rozstrzenie oskrzeli lub krwawienie płucne w wywiadzie

Pacjenci z chorobą nowotworową

Pacjenci z chorobą nowotworową mogą być jednocześnie narażeni na większe ryzyko krwawienia i zakrzepicy. Indywidualne korzyści z leczenia przeciwzakrzepowego należy rozważyć w stosunku do ryzyka krwawienia u pacjentów z czynną chorobą nowotworową w zależności od lokalizacji guza, leczenia przeciwnowotworowego i stadium choroby. Guzy zlokalizowane w przewodzie pokarmowym lub układzie moczowo-płciowym były związane ze zwiększonym ryzykiem krwawienia podczas leczenia produktem Mibrex.

U pacjentów z nowotworami złośliwymi o wysokim ryzyku krwawienia, stosowanie produktu Mibrex jest przeciwwskazane (patrz dalej).

Inne przeciwwskazania

Stosowanie produktu Mibrex jest przeciwwskazane w okresie ciąży i karmienia piersią. Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę podczas leczenia produktem Mibrex. Produkt Mibrex jest także przeciwwskazany w przypadku nadwrażliwości na substancje czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych.

Przedawkowanie

Ze względu na ograniczone wchłanianie oczekiwany jest efekt pułapowy bez dalszego zwiększania średniej ekspozycji osoczowej przy dawkach supratęrapeutycznych produktu Mibrex wynoszących 50 mg lub więcej. W przypadku przedawkowania można rozważyć zastosowanie węgla aktywowanego w celu zmniejszenia wchłaniania. Jeśli u pacjenta otrzymującego produkt Mibrex wystąpi powikłanie krwotoczne, należy opóźnić podanie kolejnej dawki produktu Mibrex lub w razie potrzeby przerwać leczenie. Indywidualne postępowanie w przypadku krwawienia może obejmować:

- ◆ leczenie objawowe, takie jak ucisk mechaniczny, interwencja chirurgiczna, uzupełnienie płynów
- ◆ wsparcie hemodynamiczne, przetoczenie produktów krwiopochodnych lub składników krwi
- ◆ w przypadku krwawień zagrażających życiu, których nie uda się opanować przy użyciu powyższych środków, należy rozważyć podanie specyficznego prokoagulacyjnego środka odwracającego, takiego jak koncentrat czynników

zespołu protrombiny (PCC), koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC) lub rekombinowany czynnik VIIa (r-FVIIa). Doświadczenie kliniczne w stosowaniu tych produktów u pacjentów przyjmujących Mibrex jest jednak obecnie ograniczone.

Ze względu na znaczny stopień związania z białkami osocza Mibrex najprawdopodobniej nie ulega usunięciu z organizmu drogą dializy.

Badania układu krzepnięcia

Mibrex nie wymaga rutynowej kontroli układu krzepnięcia. Pomiar stężenia produktu Mibrex może być jednak przydatny w wyjątkowych sytuacjach, w których znajomość ekspozycji na Mibrex może pomóc w podjęciu decyzji klinicznych, np. przedawkowania i pilnego zabiegu chirurgicznego.

Obecnie na rynku dostępne są testy anty-FXa z kalibratorami specyficznymi dla produktu Mibrex do pomiaru stężenia rywaroksabanu. W przypadku wskazań klinicznych stan hemostatyczny można również ocenić na podstawie czasu protrombinowego (PT) przy użyciu odczynnika Neoplastin, zgodnie z opisem w ChPL.

Podwyższone są wyniki następujących badań układu krzepnięcia: PT, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT) i obliczony PT INR. Ponieważ wartość INR została opracowana w celu oceny wpływu VKA na PT, stosowanie wartości INR do pomiaru aktywności produktu Mibrex nie jest właściwe.

Decyzje dotyczące dawkowania lub leczenia nie powinny być oparte na wynikach pomiaru INR, chyba że następuje zmiana leczenia z produktu Mibrex na VKA w sposób opisany powyżej.

