XERDOXO®
(rivaroksaban)

VODIČ ZA LEKARE

KRKA

Sažetak karakteristika leka Xerdoxo®, film tableta, 10 mg, 15 mg i 20 mg, može se naći u koricama na kraju ovog vodiča.

Sadržaj

4 | **Vodič za lekare**

4 | **Kartica sa upozorenjima za pacijenta**

4 | **Preporuke za doziranje**

4 | ***Prevencija moždanog udara kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom***

5 | Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

5 | Trajanje terapije

5 | Propuštena doza

5 | Pacijenti sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji se podvrgavaju PCI (perkutanoj koronarnoj intervenciji) sa postavljanjem stenta

5 | Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji

6 | ***Terapija tromboze dubokih vena (TDV), plućne embolije (PE) i prevencija rekurentne TDV i PE kod odraslih pacijenata***

6 | Pacijenti sa TDV/PE i oštećenjem funkcije bubrega

7 | Trajanje terapije

7 | Propuštena doza

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

8 | Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

8 | Trajanje terapije

8 | Ostala upozorenja i mere opreza kod pacijenata sa BKA/BPA

8 | Propuštena doza

9 | ***Prevencija aterotrombotskih događaja kod odraslih pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma (AKS) sa povećanim vrednostima srčanih biomarkera***

9 | Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

9 | Trajanje terapije

10 | Ostala upozorenja i mere opreza kod pacijenata sa AKS

10 | Propuštena doza

10 | ***Prevencija venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hiruškom zahvatu zamene kuka ili kolena (ugradnja veštačkog kuka ili kolena)***

10 | Trajanje terapije

10 | Propuštena doza

11 | **Oralna primena**

11 | **Primena leka u slučaju operativnog zahvata**

11 | **Spinalna / Epiduralna anestezija ili punkcija**

13 | **Prelazak sa antagonista vitamina K na Xerdoxo**

14 | **Prelazak sa leka Xerdoxo na VKA**

14 | **Prelazak sa parenteralnih antikoagulanasa na Xerdoxo**

14 | **Prelazak sa leka Xerdoxo na parenteralne antikoagulanse**

15 | **Pacijenti sa potencijalno većim rizikom od krvarenja**

15 | Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

16 | Pacijenti koji istovremeno primaju druge lekove

16 | Pacijenti sa drugim faktorima rizika za krvarenje

16 | **Ostale kontraindikacije**

17 | **Predoziranje**

18 | **Testovi koagulacije**

18 | **Pregled doziranja**

21 | **Prijavljivanje neželjenih reakcija**

Vodič za lekare

Vodič za lekare daje preporuke za primenu leka Xerdoxo kako bi se smanjio rizik od krvarenja za vreme terapije ovim lekom. Informacije navedene u ovom vodiču za lekare ne zamenjuju one navedene u Sažetku karakteristika leka (SmPC).

Kartica sa upozorenjima za pacijenta

Karticu sa upozorenjima za pacijenta mora dobiti svaki pacijent kome se propisuje lek Xerdoxo 2.5 mg, 10 mg, 15 mg ili 20 mg i ona se nalazi u pakovanju leka. Objasnite specifičnosti antikoagulante terapije pacijentima, a naročito ukažite na sledeće:

- da je potrebno redovno uzimanje leka
- kako da prepoznaju znake krvarenja
- kada da potraže savet zdravstvenog radnika.

Uvidom u Karticu sa upozorenjima za pacijenta ordinirajući lekari i stomatolozi biće obavešteni o pacijentovoj antikoagulantnoj terapiji i ona će sadržati podatke za kontakt u hitnom slučaju. Molimo Vas da pacijentima date instukcije da karticu sa upozorenjima stalno nose sa sobom i da je pokažu svakom zdravstvenom radniku.

Ukoliko želite dodatne primerke Kartice sa upozorenjima za pacijenta i/ili Vodiča za lekare, molimo Vas da kontaktirate kompaniju KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD putem kontakt informacija na kraju ovog vodiča.

Preporuke za doziranje

Prevencija moždanog udara kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom

Preporučena doza za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvaularnom atrijalnom fibrilacijom (NVAF) je 20 mg jednom dnevno.

SHEMA DOZIRANJA

Kontinuirana terapija

Xerdoxo® 20 mg jednom dnevno* **Uzimati sa hranom**

* Za preporučeno doziranje kod pacijenata sa atrijalnom fibrilacijom i umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega pogledati tekst ispod

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod pacijenata sa umerenim (klirens kreatinina 30–49 mL/min) ili teškim (klirens kreatinina 15–29 mL/min) oštećenjem funkcije bubrega, preporučena doza je 15 mg jednom dnevno. Xerdoxo treba uzimati uz oprez kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15–29 mL/min), a ne preporučuje se kod pacijenata sa klirensom kreatinina <15 mL/min.
Xerdoxo treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega koji istovremeno primenjuju druge lekove koji povećavaju koncentraciju rivoraksabana u plazmi.

Trajanje terapije

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

Propuštena doza

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

Pacijenti sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji se podvrgavaju PCI (perkutanoj koronarnoj intervenciji) sa postavljanjem stenta

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

Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji

Terapija lekom Xerdoxo može da se započne ili da se nastavi kod pacijenata čije stanje može da zahteva kardioverziju.
Kod transezofagealnim ehokardiogramom (TEE) vođene kardioverzije, kod pacijenata koji prethodno nisu bili na terapiji antikoagulansima, terapiju lekom Xerdoxo treba započeti najmanje 4h pre kardioverzije kako bi se osigurala adekvatna antikoagulacija. Za sve pacijente, pre izvođenja kardioverzije potrebno je potvrditi da je lek Xerdoxo uziman kako je propisano. Odluku o sprovođenju i trajanju terapije treba doneti u skladu sa preporukama za antikoagulantnu terapiju pacijenata koji se podvrgavaju kardioverziji.

Terapija tromboze dubokih vena (TDV), plućne embolije (PE) i prevencija rekurentne TDV i PE kod odraslih pacijenata

Pacijenti inicijalno primaju terapiju od 15 mg **dva puta dnevno** tokom prve 3 nedelje. Posle ove inicijalne terapije sledi 20 mg **jednom dnevno** tokom perioda kontinuirane terapije. Produžena prevencija rekurentne TDV ili PE, kada je to indikovano, izvodi se dozom 10 mg **jednom dnevno** (a nakon završetka terapije TDV ili PE koja je trajala najmanje 6 meseci). Produžena prevencija rekurentne TDV ili PE, ali dozom 20 mg **jednom dnevno** razmatra se za pacijente kod kojih se rizik od rekurentne TDV ili PE smatra visokim, kao što su pacijenti sa komplikovanim komorbiditetima, ili pacijenti koji su, uprkos produženoj prevenciji dozom 10 mg **jednom dnevno**, razvili rekurentnu TDV ili PE.

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

SHEMA DOZIRANJA

1. – 21. dan	22. dan i na dalje	Nakon završenih najmanje 6 meseci	
Xerdoxo® 15 mg dva puta dnevno*	Xerdoxo® 20 mg jednom dnevno*	Xerdoxo® 10 mg jednom dnevno* ILI	Xerdoxo® 20 mg jednom dnevno*

Xerdoxo 20 mg jednom dnevno razmatra se za pacijente kod kojih se rizik od rekurentne TDV ili PE smatra visokim (npr. pacijenti sa komplikovanim komorbiditetima ili pacijenti koji su razvili rekurentnu TDV ili PE na produženoj prevenciji dozom 10 mg jednom dnevno)

Xerdoxo® 10 mg: UZETI SA ILI BEZ HRANE

Xerdoxo® 15/20 mg: MORA SE UZETI SA HRANOM

* Za preporučeno doziranje kod pacijenata sa TDV/PE i umerenim ili teškim oštećenjem bubrega pogledati tekst ispod

Pacijenti sa TDV/PE i oštećenjem funkcije bubrega

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

Nakon toga, preporučena doza je 20 mg jednom dnevno. Smanjenje doze 20 mg jednom dnevno na 15 mg jednom dnevno treba razmotri ti ako je procenjen rizik od krvarenja kod pacijenta veći od rizika za rekurentnu TDV i PE. Preporuka za korišćenje 15 mg bazirana je na farmakokinetičkom modelu i nije ispitivana u ovim kliničkim okolnostima. Lek Xerdoxo treba koristiti uz oprez kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15–29 mL/min) i ne preporučuje se primena kod pacijenata sa klirensom kreatinina <15 mL/min. Ukoliko je preporučena doza 10 mg jednom dnevno (nakon ≥ 6 meseci terapije) nije potrebno dodatno prilagođavanje preporučene doze.
Xerdoxo treba koristiti uz oprez kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega* koji istovremeno primaju druge lekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi.

*Sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-49 mL/min) za lek Xerdoxo 10 mg

Trajanje terapije

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

- provociranom TDV ili PE, koje nisu povezane sa većim prolaznim faktorima rizika,
- neprovociranom TDV ili PE, ili
- rekurentnom TDV ili PE u anamnezi.

Propuštena doza

Terapijski period uzimanja leka dva puta dnevno (15 mg dva puta dnevno tokom prve 3 nedelje):
Ako se doza propusti, pacijent treba odmah da uzme lek Xerdoxo da bi obezbedio količinu od 30 mg leka Xedroxo dnevno. U ovom slučaju se dve tablete od 15 mg mogu uzeti odjednom. Pacijent treba da nastavi sa redovnim uzimanjem leka u dozi od 15 mg dva puta dnevno narednog dana, kako je preporučeno.

Terapijski period uzimanja leka jednom dnevno (posle 3 nedelje): Ako se neka doza propusti, pacijent treba odmah da uzme jednu dozu leka Xerdoxo i da nastavi narednog dana sa uzimanjem leka jednom dnevno, kako je preporučeno. Pacijent ne treba da uzme dve doze leka tokom istog dana kako bi se nadoknadila propuštena doza.

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

SHEMA DOZIRANJA

Kontinuirana terapija

Xerdoxo® 2.5 mg dva puta dnevno*

Xerdoxo® 2.5 mg: UZIMATI SA ILI BEZ HRANE

Pacijenti koji uzimaju lek Xerdoxo 2.5 mg dva puta dnevno, treba takođe da uzimaju i acetilsalicilnu kiselinu (ASK) u dnevnoj dozi od 75-100 mg.
Bezbednost i efikasnost leka Xerdoxo 2.5 mg primenjenog dva puta dnevno u kombinaciji sa ASK uz primenu klopidogrela/tiklopidina, ispitivana je jedino kod pacijenata sa nedavnim akutnim koronarnim sindromom (videti ispod).
Dvojna antitrombocitna terapija nije ispitivana u kombinaciji sa lekom Xerdoxo u dozi od 2.5 mg dva puta na dan kod pacijenata sa BKA/BPA.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30–49 mL/min) nije potrebno prilagođavanje doze. Lek Xerdoxo treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15–29 mL/min), a ne preporučuje se kod pacijenata sa klirensom kreatinina <15 mL/min.
Lek Xerdoxo treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30–49 mL/min) koji istovremeno primaju druge lekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi.

Trajanje terapije

Dužinu trajanja terapije treba odrediti kod svakog pacijenta pojedinačno, na osnovu redovnih kontrola i uzimajući u obzir rizik od trombotskih događaja u odnosu na rizike od krvarenja.

Ostala upozorenja i mere opreza kod pacijenata sa BKA/BPA

Kod pacijenata sa akutnim trombotskim događajem ili hirurškim zahvatom na krvnim sudovima, kod kojih postoji potreba za dvojnom antitrombocitnom terapijom, nastavak primene leka Xerdoxo u dozi od 2.5 mg dva puta dnevno treba proceniti u odnosu na vrstu događaja ili procedure, kao i na osnovu režima antitrombocitne terapije.
Istovremena terapija BKA/BPA lekom Xerdoxo 2.5 mg i acetilsalicilnom kiselinom je kontraindikovana kod pacijenata sa prethodnim hemoragijskim ili lakunarnim moždanim udarom, ili bilo kojim moždanim udarom u prethodnih mesec dana.

Lek Xerdoxo istovremeno primenjen sa ASK treba koristiti uz oprez kod pacijenata sa BKA/BPA koji:

- su starosti ≥ 75 godina. Odnos koristi i rizika treba redovno procenjivati kod svakog pacijenta pojedinačno.
- imaju manju telesnu masu (<60 kg)
- Kod pacijenata sa BKA sa teškom simptomatskom srčanom insuficijencijom. Podaci ispitivanja pokazuju da takvi pacijenti mogu imati manje koristi od terapije lekom Xerdoxo. (Pogledati odeljak 5.1 SmPC-a za dalja objašnjenja).

Propuštena doza

Ukoliko je doza propuštena, pacijent treba da nastavi sa sledećom dozom leka Xerdoxo od 2.5 mg u redovno preporučeno vreme. Ne treba uzimati duplu dozu da bi se nadoknadila propuštena doza.

Prevencija aterotrombotskih događaja kod odraslih pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma (AKS) sa povećanim vrednostima srčanih biomarkera

SHEMA DOZIRANJA

Kontinuirana terapija

Xerdoxo® 2.5 mg dva puta dnevno*

Xerdoxo® 2.5 mg: UZIMATI SA ILI BEZ HRANE

Preporučena doza je 2.5 mg dva puta dnevno i treba započeti što pre po stabilizaciji prvog dijagnostikovanog AKS ali najranije 24 sata nakon prijema u bolnicu i u vreme kada normalno treba da se prekine primena parenteralnih antikoagulanasa.

Pacijenti koji uzimaju lek Xerdoxo 2.5 mg dva puta dnevno, takođe treba da uzimaju i acetilsalicilnu kiselinu (ASK) u dnevnoj dozi od 75–100 mg ili ASK u dnevnoj dozi od 75-100 mg kao dodatak jednom od sledeća dva leka, klopidogrelu u dnevnoj dozi od 75 mg ili tiklopidinu u standardnoj dnevnoj dozi.

Terapija u kombinaciji sa drugim antitrombocitnim lekovima, kakvi su npr. prasugrel ili tikagrelor, nije ispitivana i ne preporučuje se.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30–49 mL/min). Lek Xerdoxo treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15–29 mL/min), a ne preporučuje se kod pacijenata sa klirensom kreatinina <15 mL/min.
Lek Xerdoxo treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30–49 mL/min) koji istovremeno primaju druge lekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi.

Trajanje terapije

Terapiju treba redovno procenjivati individualno za svakog pacijenta, odmeravajući rizik za nastanak ishemijskih događaja u odnosu na rizik za nastanak krvarenja. Odluku o produžetku terapije nakon perioda od 12 meseci, treba doneti na osnovu procene individualnog stanja pacijenta, s obzirom da su iskustva u dužini primene do 24 meseca ograničena.

Ostala upozorenja i mere opreza kod pacijenata sa AKS

Xerdoxo primenjen zajedno sa acetilsalicilnom kiselinom (ASK) ili sa ASK uz klopidogrel ili tiklopidin, treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa akutnim koronarnim sindromom koji su:

- strarosti ≥ 75 godina. Odnos koristi i rizika treba redovno procenjivati kod svakog pacijenta pojedinačno.
- sa manjom telesnom masom (<60 kg)

Istovremena terapija lekom Xerdoxo i antitrombocitnom terapijom je kontraindikovana za terapiju akutnog koronarnog sindroma kod pacijenata koji su imali moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak (engl. transient ischaemic attac, TIA).

Propuštena doza

Ako se doza propusti, pacijent treba da nastavi sa sledećom dozom leka Xerdoxo 2.5 mg u redovno preporučeno vreme. Ne treba uzimati duplu dozu da bi se nadoknadila propuštena doza.

Prevencija venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hiruškom zahvatu zamene kuka ili kolena (ugradnja veštačkog kuka ili kolena)

Preporučena doza leka Xerdoxo je 10 mg uzeta oralnim putem, jednom dnevno. Inicijalnu dozu treba primeniti 6-10 časova posle hirurške intervencije, pod uslovom da je uspostavljena hemostaza.

Trajanje terapije

Dužina terapije zavisi od individualnog rizika pacijenta od pojave venske tromboembolije, što je uslovljeno vrstom ortopedske hirurške intervencije.

- Kod pacijenata koji se podvrgavaju operaciji zamene (ugradnje) kuka, preporučena dužina terapije je 5 nedelja.
- Kod pacijenata koji se podvrgavaju operaciji zamene (ugradnje) kolena, preporučena dužina terapije je 2 nedelje.

Propuštena doza

Ako se doza propusti, pacijent treba odmah da nadoknadi propuštenu dozu, a zatim da nastavi sa uzimanjem jedne doze leka dnevno, kao i pre.

Oralna primena

Xerdoxo 2.5 mg i 10 mg se može uzeti uz hranu ili bez hrane.

Xerdoxo 15 mg i 20 mg tablete se moraju uzimati sa hranom. Uzimanje ovih doza sa hranom potpomaže potrebnu resorpciju leka i tako osigurava visoku bioraspoloživost nakon oralne primene.
Kod pacijenata koji ne mogu da progutaju celu tabletu, tableta leka Xerdoxo može da se usitni i pomeša sa vodom ili kašom od jabuke, neposredno pre primene leka i uzme oralno. Nakon primene usitnjene film tablete leka Xerdoxo od 15 mg ili 20 mg, odmah treba uneti hranu.
Usitnjena tableta leka Xerdoxo može takođe biti primenjena kroz gastričnu cev, posle potvrde da je cev pravilno postavljena. Usitnjena tableta treba da bude primenjena sa malom količinom vode kroz gastričnu cev, posle čega cev treba isprati vodom. Nakon primene usitnjene film tablete leka Xerdoxo od 15 mg ili 20 mg, odmah treba primeniti enteralnu ishranu.

Primena leka u slučaju operativnog zahvata

Ako je potrebno sprovesti invazivnu proceduru ili hiruršku intervenciju:

- Xerdoxo 10 mg/15 mg/20 mg treba prekinuti najmanje 24 sata pre intervencije.
- Xerdoxo 2.5 mg treba prekinuti najmanje 12 sati pre intervencije ukoliko je moguće i mora biti zasnovano na kliničkoj proceni lekara. Ako procedura ne može da se odloži treba proceniti povećani rizik pojave krvarenja u odnosu na hitnost intervencije.

Terapiju lekom Xerdoxo treba ponovo započeti što pre nakon invazivne procedure ili hirurške intervencije, pod uslovom da to klinička situacija dopušta i da je uspostavljena adekvatna hemostaza.

Spinalna/Epiduralna anestezija ili punkcija

Kada se izvodi neuroaksijalna anestezija (spinalna/epiduralna anestezija) ili spinalna/epiduralna punkcija, pacijenti lečeni antitromboticima u cilju prevencije tromboembolijskih komplikacija su pod rizikom od stvaranja epiduralnog ili spinalnog hematoma koji može dovesti do dugotrajne ili permanentne paralize. Rizik od ovih događaja može se povećati kod postoperativne primene stalnih epiduralnih katetera ili lekova koji utiču na hemostazu. Rizik se takođe može povećati zbog traumatske ili ponavljane epiduralne ili spinalne punkcije. Kod ovih pacijenata treba često kontolisati pojavu znakova i simptoma neuroloških oštećenja (npr. utrnulost ili slabost nogu, odnosno poremećaji funkcije creva ili mokraćne bešike). Ukoliko se primeti neurološki poremećaj, neophodno je hitno postaviti dijagnozu i sprovesti terapiju. Pre neuroaksijalne intervencije lekar treba da razmotri odnos koristi i rizika kod pacijenata koji primaju antikoagulanse, odnosno pacijenata koji će primati antikoagulanse u cilju tromboprofilakse.

Za specifične preporuke u skladu sa indikacijom, pogledajte tekst ispod:

- Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom
- Terapija TDV i PE i prevencija rekurentne TDV i PE kod odraslih pacijenata

Nema kliničkog iskustva sa upotrebom leka Xerdoxo 15 mg i 20 mg u ovim situacijama. Za redukciju potencijalnog rizika od krvarenja povezanog sa istovremenom primenom rivaroksabana i neuroaksijalne (epiduralna/spinalna) anestezije ili spinalne punkcije, treba razmotriti farmakokinetički profil rivaroksabana. Postavljanje ili uklanjanje epiduralnog katetera ili lumbalnu punkciju najbolje je uraditi kada se proceni da je antikoagulantni efekat rivaroksabana nizak. Međutim, tačno vreme kada se postiže dovoljno nizak antikoagulantni efekat kod svakog pacijenta nije poznato.

Bazirano na farmakokinetičkim karakteristikama, od poslednje primene rivoraksabana do vađenja epiduralnog katetera, mora proći najmanje dvostruko poluvreme eliminacije rivaroksabana, odnosno kod mlađih pacijenata najmanje 18 sati, a kod starijih pacijenata najmanje 26 sati (videti deo 5.2 Sažetka karakteristika leka). Nakon uklanjanja katetera, mora proći najmanje 6 sati do sledeće primene rivaroksabana. Ukoliko dođe do traume prilikom izvođenja punkcije, primenu rivoraksabana treba odložiti za 24 časa.

- Prevencija VTE kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hiruškom zahvatu zamene kuka ili kolena (ugradnji veštaćkog kuka ili kolena)

Kako bi se smanjio potencijalni rizik od krvarenja povezanog sa istovremenom primenom rivaroksabana i neuroaksijalne (epiduralna/spinalna) anestezije ili spinalne punkcije, treba razmotriti farmakokinetički profil rivoraksabana.

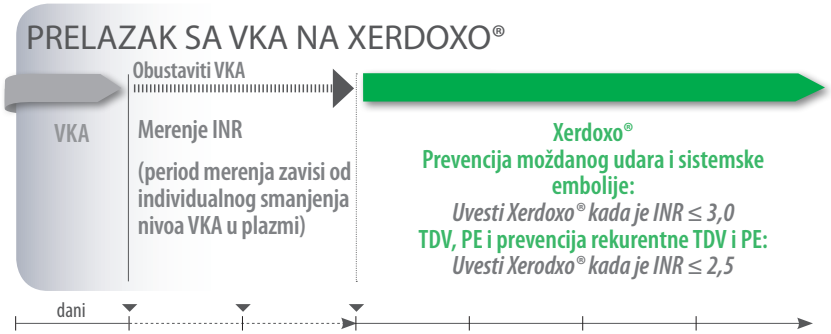
Postavljanje ili uklanjanje epiduralnog katetera ili lumbalnu punkciju najbolje je uraditi kada se proceni da je antikoagulantni efekat rivoraksabana nizak (videti deo 5.2 Sažetka karakteristika leka).

Mora proći najmanje 18 sati od poslednje primene rivaroksabana do vađenja epiduralnog katetera. Nakon vađenja katetera, mora proći najmanje 6 sati pre primene sledeće doze rivaroksabana. Ukoliko dođe do traumatske punkcije, primenu rivaroksabana treba odložiti za 24 časa.

- Prevencija aterotrombotskih događaja kod odraslih pacijenata koji imaju bolest koronarnih arterija (BKA) ili simptomatsku bolest perifernih arterija (BPA) sa visokim rizikom od ishemijskih događaja
- Prevencija aterotormbotskih događaja kod odraslih pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma (AKS) sa povećanim vrednostima srčanih biomarkera

Nema kliničkog iskustva sa primenom leka Xerdoxo 2.5 mg istovremeno sa ASK ili kombinacijom ASK sa klopidogrelom ili tiklopidinom u ovim situacijama. Kako bi se smanjio potencijalni rizik od krvarenja povezanog sa istovremenom primenom rivaroksabana i neuroaksijalne (epiduralna/spinalna) anestezije ili spinalne punkcije, treba razmotriti farmakokinetički profil rivaroksabana.
Postavljanje ili uklanjanje epiduralnog katetera ili lumbalnu punkciju je najbolje uraditi kada se proceni da je antikoagulantni efekat rivaroksabana nizak (videti deo 5.2 Sažetka karakteristika leka).
Međutim, tačno vreme kada se postiže dovoljno nizak antikoagulantni efekat kod svakog pacijenta nije poznato. Primenu lekova koji pripadaju grupi inhibitora agregacije trombocita treba prekinuti, kao što je navedeno u odgovarajućim Sažecima karakteristika tih lekova.

Prelazak sa antagonista vitamina K (VKA) na Xerdoxo



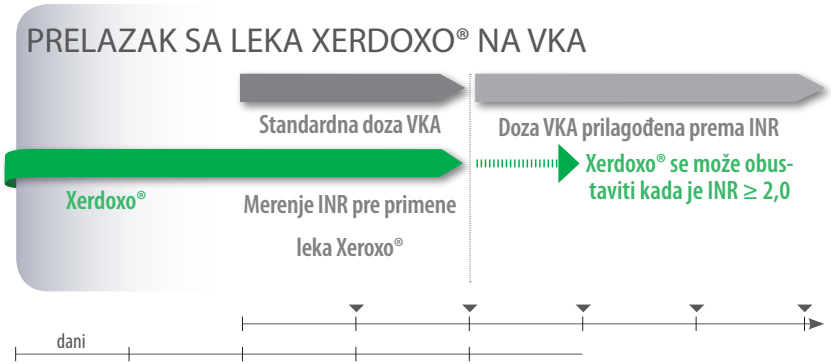
* videti preporuke za doziranja za potrebnu dnevnu dozu

Za pacijente na terapiji zbog **prevencije moždanog udara i sistemske embolije**, terapija VKA treba da se prekine, a terapija lekom Xerdoxo treba da se započne kada je internacionalni normalizovani odnos (International Normalised Ratio, **INR) ≤3,0**.

Za pacijente na terapiji **TDV, PE i radi prevencije rekurentne TDV i PE**, terapija VKA treba da se prekine, a terapija lekom Xerdoxo treba da se započne kada je **INR ≤2,5**.

Merenje INR nije prikladno za merenje antikoagulantne aktivnosti leka Xerdoxo, pa ne treba da se koristi u tu svrhu. Terapija samo lekom Xerdoxo ne zahteva rutinsko praćenje koagulacije.

Prelazak sa leka Xerdoxo na VKA



* videti preporuke za doziranje za potrebnu dnevnu dozu

Tokom prelaska na drugu terapiju važno je obezbediti adekvatnu antikoagulaciju, istovremeno svodeći rizik od krvarenja na minimum.
Kada se prelazi na terapiju VKA, Xerdoxo i VKA treba davati istovremeno dok **INR ne bude ≥2,0**. Tokom prva dva dana perioda prelaza, treba primeniti standardno početno doziranje VKA, nakon čega sledi doziranje VKA vođeno testiranjem INR.

Merenje INR nije prikladno za merenje antikoagulantne terapije lekom Xerdoxo. Dok su pacijenti na oba leka, Xerdoxo i VKA, **INR treba meriti najmanje 24h nakon prethodne doze, ali pre sledeće doze leka Xerdoxo**. Onog trenutka kada se obustavi Xerdoxo, vrednosti INR dobijene najmanje 24 sata posle poslednje doze, pouzdano pokazuju doziranje VKA.

Prelazak sa parenteralnih antikoagulanasa na Xerdoxo

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

Prelazak sa leka Xerdoxo na parenteralne antikoagulanse

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

Pacijenti sa potencijalno većim rizikom od krvarenja

Kao svi antikoagulansi, Xerdoxo može da poveća rizik od krvarenja.

Stoga je primena leka Xerdoxo kontraindikovana u sledećim stanjima:
- Klinički značajno aktivno krvarenje
- Lezije ili stanja sa značajnim rizikom za pojavu velikih krvarenja, kao što su aktivne ili nedavne gastrointestinalne ulceracije, prisustvo malignih neoplazmi sa visokim rizikom za krvarenje, nedavna povreda mozga ili kičmene moždine, skorašnji hirurški zahvati na mozgu, kičmenoj moždini ili oftalmološke hirurške intervencije, nedavna intrakranijalna hemoragija, poznati ezofagealni variksi ili sumnja na njih, arteriovenske malformacije, aneurizme krvnih sudova ili intraspinalne, odnosno intracerebralne vaskularne anomalije
- Istovremena terapija sa nekim od antikoagulantnih lekova, npr. nefrakcionisanim heparinom, niskomolekularnim heparinima (enoksaparin, dalteparin, itd.), derivatima heparina (fondaparinuks itd.), oralnim antikoagulansima (varfarin, dabigatran-eteksilat, apiksaban, itd.) osim u određenim uslovima prelaska sa ili na drugu antikoagulantnu terapiju ili kada se nefrakcionisani heparin primenjuje u dozama neophodnim za održavanje centralnog venskog ili arterijskog katetera prohodnim
- Bolest jetre udružena sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja, uključujući pacijente sa cirozom i Child-Pugh skorom B i C

- Lečenje akutnog koronarnog sindroma (AKS) udruženo sa primenom antiagregacione terapije kod pacijenata koji su ranije imali moždani udar ili tranzitorni ishemijski atak (TIA). Rizik od krvarenja se povećava sa godinama života.

Nekoliko podgrupa pacijenata su pod povećanim rizikom od krvarenja i treba ih pažljivo pratiti u slučaju da se pojave znaci i simptomi komplikacija usled krvarenja i anemije. Odluke o lečenju kod ovih pacijenata treba da se donesu nakon procene koristi od lečenja i rizika od krvarenja.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Videti „Preporuke za doziranje“ za pacijente sa umerenim (klirens kreatinina 30–49 mL/min) ili teškim (klirens kreatinina 15–29 mL/min) oštećenjem funkcije bubrega. Lek Xerdoxo treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa klirensom kreatinina 15–29 mL/min i kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega* koji istovremeno primaju druge lekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi. Xerdoxo se ne preporučuje kod pacijenata sa klirensom kreatinina <15 mL/min.

*Sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-49 mL/min) za lek Xerdoxo 2.5 mg i 10 mg

Pacijenti koji istovremeno primaju druge lekove

- Upotreba leka Xerdoxo se ne preporučuje kod pacijenata koji istovremeno primaju azolne antimikotike za sistemsku primenu (kao što su ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol) ili inhibitore HIV proteaze (npr. ritonavir).
- Obratiti pažnju ako su pacijenti istovremeno na terapiji lekovima koji utiču na hemostazu, kao što su nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), acetilsalicilna kiselina ili inhibitori agregacije trombocita ili selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) i inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i norepinefrina (SNRI).
- Pacijenti sa AKS i pacijenti sa BKA/BPA: Pacijenti koji su na terapiji lekom Xerdoxo i ASK, ili lekom Xerdoxo i ASK u kombinaciji sa klopidogrelom/tiklopidinom, konkomitantnu NSAIL terapiju mogu da prime samo ako korist od terapije prevazilazi rizik za nastanak krvarenja.
- Interakcije sa eritromicinom, klaritromicinom ili flukonazolom nisu klinički relevantne kod većine pacijenata, ali mogu biti od značaja kod visoko rizičnih pacijenata (kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega pogledati u nastavku).

Pacijenti sa drugim faktorima rizika za krvarenje

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

- Kongenitalni i stečeni poremećaji krvarenja
- Teška nekontrolisana arterijska hipertenzija
- Druge gastrointestinalne bolesti bez aktivne ulceracije koje potencijalno mogu da dovedu do komplikacija i krvarenja (npr. zapaljenska bolest creva, ezofagitis, gastritis i gastroezofagealna refluksna bolest)
- Vaskularna retinopatija
- Bronhiektazije ili prethodno pulmonalno krvarenje

Ostale kontraindikacije

Xerdoxo je kontraindikovan tokom trudnoće i dojenja. Reproduktivno sposobne žene treba da izbegavaju trudnoću tokom terapije lekom Xerdoxo. Xerdoxo je takođe kontraindikovan u slučaju preosetljivosti na aktivnu supstancu ili bilo koji drugi sastojak leka.

Predoziranje

Pri supraterapijskim dozama od 50 mg leka Xerdoxo i višim, ne očekuje se dalje povećanje prosečne izloženosti u plazmi, zbog ograničene resorpcije usled "efekta plafona" (ceiling effect). Može se razmotriti upotreba aktivnog uglja za smanjenje resorpcije u slučaju predoziranja.

Ukoliko dođe do komplikacija u vidu krvarenja kod pacijenta koji prima lek Xerdoxo, primena sledeće doze leka Xerdoxo treba da se odloži ili terapija treba da se obustavi, kako je odgovarajuće. Individualizovano zbrinjavanje krvarenja može uključivati:

- Simptomatsku terapiju (kao što je mehanička kompresija), hiruršku intervenciju, nadoknadu tečnosti
- Hemodinamsku suportivnu terapiju, transfuziju derivata ili komponenata krvi
- Za krvarenje koje je opasno po život, a koje se ne može kontrolisati gore navedenim merama, treba razmotriti upotrebu specifičnih rezervnih prokoagulantnih sredstava, kao što su koncentrat protrombin kompleksa (PCC), koncentrat aktivnog protrombin kompleksa (APCC) ili rekombinantni faktor VIIa (r-FVIIa). Međutim, trenutno postoji veoma ograničeno kliničko iskustvo sa upotrebom ovih proizvoda kod pojedinaca koji primaju Xerdoxo.

Zbog visokog nivoa vezivanja za proteine plazme, ne očekuje se da se Xerdoxo može ukloniti dijalizom.

Testovi koagulacije

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

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

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

Pregled doziranja

INDIKACIJA[1]	DOZIRANJE[1]	POSEBNE POPULACIJE[1]
Prevencija moždanog udara kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom[a]	**Xerdoxo 20 mg jednom dnevno**	Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega sa klirensom kreatinina 15–49 mL/min[b] **Xerdoxo 15 mg jednom dnevno** PCI sa postavljanjem stenta Tokom najviše 12 meseci **Xerdoxo 15 mg jednom dnevno** uz $P2Y_{12}$ inhibitor (npr. klopidogrel) PCI sa postavljanjem stenta kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega sa klirensom kreatinina 30–49 mL/min[b] **Xerdoxo 10 mg jednom dnevno** uz $P2Y_{12}$ inhibitor (npr. klopidogrel)
Terapija **TDV i PE**[c] i prevencija rekurentne TDV i PE kod odraslih osoba	Terapija i prevencija rekurence, 1.-21. dan **Xerdoxo 15 mg dva puta dnevno** Prevencija rekurence, od 22. dana i nadalje **Xerdoxo 20 mg jednom dnevno** Produžena prevencija rekurence, od 7. meseca nadalje **Xerdoxo 10 mg jednom dnevno** Produžena prevencija rekurence, od 7. meseca nadalje **Xerdoxo 20 mg jednom dnevno** kod pacijenata sa visokim rizikom od rekurentne TDV i PE, poput pacijenata: • sa komplikovanim komorbiditetima • koji su uprkos produženoj prevenciji dozom 10 mg jednom dnevno, razvili rekurentnu TDV i PE	Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega sa klirensom kreatinina 15–49 mL/min[b] Terapija i prevencija rekurence, 1.-21. dan **Xerdoxo 15 mg dva puta dnevno** Nakon toga, **Xerdoxo 15 mg jednom dnevno** umesto Xerdoxo 20 mg jednom dnevno, ukoliko kod pacijenata procenjeni rizik od krvarenja prevazilazi rizik od razvoja rekurence Kada je preporučena doza leka Xerdoxo 10 mg jednom dnevno, nije potrebno prilagođavanje doze.
Prevencija VTE kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom **hirurškom zahvatu zamene kuka ili kolena**	**Xerdoxo 10 mg jednom dnevno**	

INDIKACIJA[1]	DOZIRANJE[1]	POSEBNE POPULACIJE[1]
Prevencija aterotrombotskih događaja kod odraslih pacijenata koji imaju **bolest koronarnih arterija (BKA) ili simptomatsku bolest perifernih arterija (BPA)** sa visokim rizikom od ishemijskog događaja	**Xerdoxo 2,5 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa acetilsalicilnom kiselinom** 75–100 mg/dan	
Prevencija aterotrombotskih događaja kod odraslih pacijenata **nakon akutnog koronarnog sindroma (AKS)** sa povećanim vrednostima srčanih biomarkera	**Xerdoxo 2,5 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa standardnom antitrombocitnom terapijom** (acetilsalicilna kiselina 75–100 mg/dan ili ASK 75–100mg/dan uz klopidogrel 75 mg/dan ili standardnu dozu leka tiklopidin)	

Xerdoxo 15 mg i 20 mg se moraju uzeti sa hranom[1]

Kod pacijenata koji ne mogu da progutaju celu tabletu, tableta leka Xerdoxo može da se usitni i pomeša sa vodom ili kašom od jabuke, neposredno pre primene leka, a zatim uzme oralno.

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

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

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

Referenca: Sažetak karakteristika leka Xerdoxo

Prijavljivanje neželjenih reakcija

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

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

Sumnju na neželjene reakcije na lek Xerdoxo, kao i sumnju u potencijalni defekt kvaliteta leka, možete da prijavite i nosiocu dozvole za lek Xerdoxo:
KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD
Jurija Gagarina 26/V/II 11070 Novi Beograd
Telefon/fax +381 11 22 88 723
Telefon +381 11 22 88 722
e-mail: Pharmacovigilance.RS@krka.biz

Za dodatne informacije i dodatne detalje o leku Xerdoxo molimo pogledajte Sažetak karakteristika leka koji je priložen uz ovaj vodič. Za dodatni materijal o leku Xerdoxo (Sažetak karakteristika leka, Uputstvo za lek, Vodič za lekare, Kartica sa upozorenjima za pacijenta) molimo Vas da kontaktirate kompaniju:
KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD: Jurija Gagarina 26/V/II, 11070 Novi Beograd; telefon/fax +381 11 22 88 723; telefon +381 11 22 88 722; e-mail: info.rs@krka.biz

Ovaj materijal možete da pronađete i da ga preuzmete sa internet stranice Agencije za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS): www.alims.gov.rs u delu Farmakovigilanca/ Bezbednosne informacije/Upravljanje rizicima.