VODIČ ZA LEKARE
za lek
XANIRVA (rivaroksaban)

Verzija 1,

Vodič za lekare

Ovaj Vodič predstavlja deo edukativnog materijala čija je svrha dodatna minimizacija i prevencija rizika od krvarenja povezanog sa primenom leka Xanirva (rivaroksaban).
Vodič je odobrila Agencija za lekove i medicinska sredstva (ALIMS).
Informacije date u ovom Vodiču ne zamenjuju one navedene u Sažetak karakteristika leka.
Pre propisivanja leka Xanirva, molimo Vas da pročitate Sažetak karakteristika leka.

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

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

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

SADRŽAJ

Kartica sa upozorenjima za pacijenta ... 5
Preporuke za doziranje ... 5
Prevencija moždanog udara kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom ... 5
Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega ... 6
Trajanje terapije ... 6
Propuštena doza ... 6
Pacijenti sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji se podvrgavaju PCI (perkutana koronarna intervencija) sa postavljanjem stenta ... 6
Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji ... 6
Terapija tromboze dubokih vena (TDV) i plućne embolije (PE) i prevencija rekurentne TDV i PE kod odraslih osoba i kod dece ... 6
Pacijenti sa TDV/PE i oštećenjem funkcije bubrega ... 8
Trajanje terapije ... 8
Propuštena doza ... 9
Prevencija venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu zamene kuka ili kolena ... 9
Trajanje terapije ... 9
Propuštena doza ... 10
Oralna primena ... 10
Uzimanje leka tokom operativnog zahvata ... 10
Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija ... 11
Prelazak sa antagonista vitamina K (VKA) na lek XANIRVA ... 12
Prelazak sa leka XANIRVA na VKA ... 13
Prelazak sa parenteralnih antikoagulanasa na lek XANIRVA ... 13
Prelazak sa leka XANIRVA na parenteralne antikoagulanse ... 14
Pacijenti sa potencijalno većim rizikom od krvarenja ... 14
Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega ... 14
Pacijenti koji istovremeno primaju druge lekove ... 15
Pacijenti sa drugim faktorima rizika od krvarenja ... 15
Pacijenti sa karcinomom ... 16
Ostale kontraindikacije ... 16
Predoziranje ... 16
Testovi koagulacije ... 17
Pregled doziranja kod odraslih ... 17

Prijavljivanje neželjenih dejstava 19

Kartica sa upozorenjima za pacijenta

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

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

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

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

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

Preporuke za doziranje

Prevencija moždanog udara kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom

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

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

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

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

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

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

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

Pacijenti sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji se podvrgavaju PCI (perkutana koronarna intervencija) sa postavljanjem stenta
Postoji ograničeno iskustvo kod upotrebe niže doze leka Xanirva, 15 mg jednom dnevno (odnosno 10 mg leka Xanirva 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
Primena leka Xanirva 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 Xanirva treba započeti najmanje 4 sata pre kardioverzije da bi se osigurala adekvatna antikoagulacija. Za sve pacijente pre izvođenja kardioverzije potrebno je potvrditi da je lek Xanirva uziman kako je propisano. Odluku o sprovođenju i trajanju terapije treba doneti uskladu sa preporukama za antikoagulantnu terapiju pacijenata koji se podvrgavaju kardioverziji.

Terapija tromboze dubokih vena (TDV) i plućne embolije (PE) i prevencija rekurentne TDV i PE kod odraslih osoba i kod dece

Odrasli

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

<table>
<tr><th colspan="4">ŠEMA DOZIRANJA</th></tr>
<tr><th>Inicijalna terapija</th><th>Kontinuirana terapija</th><th colspan="2">Produžena terapija</th></tr>
<tr><td>Xanirva 15 mg dva puta dnevno

UZETI SA HRANOM</td><td>Xanirva 20 mg jednom dnevno*

UZETI SA HRANOM</td><td rowspan="2">Proceniti individualni rizik</td><td>Xanirva 10 mg jednom dnevno
UZETI SA ILI BEZ HRANE
Ako je visok rizik od ponovne pojave VTE (npr. sa komplikovanim komorbiditetima ili rekurentna PE ili TDV tokom produžene prevencije sa 10 mg jednom dnevno), uzeti 20 mg jednom dnevno* sa hranom.</td></tr>
<tr><td>DAN 1-21

15 mg 15 mg</td><td>OD 22. DANA

20 mg</td><td>POSLE 6 MESECI

10 mg</td></tr>
</table>

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

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

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

Deca

Terapiju lekom Xanirva kod dece i adolescenata mlađih od 18 godina i telesne mase 30 i više kilograma bi trebalo započeti nakon najmanje 5 dana od inicijalne antikoagulantne terapije parenteralnim heparinima.

Doza za decu i adolescente računa se na osnovu telesne mase.

- Telesna masa od 50 kg ili više: preporučena doza je 20 mg rivaroksabana jednom dnevno.

Ovo je maksimalna dnevna doza.

- Telesna masa od 30 do 50 kg: preporučena doza je 15 mg rivaroksabana jednom dnevno.

Ovo je maksimalna dnevna doza.

- Za pacijente telesne mase manje od 30 kg namenjene su granule za oralnu suspenziju.

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

Doziranje je zasnovano na telesnoj masi. Telesnu masu deteta treba redovno pratiti i dozu redovno proveravati u cilju potvrde da se terapijska doza održava. Prilagođavanje doze bi trebalo da se radi isključivo na osnovu promena u telesnoj masi. Za primenu u pedijatrijskoj populaciji odobrene su jačine leka Xanirva od 15 mg i 20 mg.

Pacijenti sa TDV/PE i oštećenjem funkcije bubrega

Odrasli

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

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

Lek Xanirva treba koristiti uz oprez kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega[1] koji istovremeno primaju druge lekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi.

Deca

Na osnovu podataka kod odraslih i ograničenih podataka kod pedijatrijskih pacijenata, nije potrebno prilagođavanje doze kod dece i adolescenata sa blagim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije 50 mL – 80 mL/min/1,73 m2).

Lek Xanirva se ne preporučuje kod dece i adolescenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije < 50 mL/min/1,73 m2), jer nema dostupnih kliničkih podataka.

Trajanje terapije
Odrasli

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

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

Deca

Kod dece i adolescenata potrebno je primenjivati terapiju najmanje 3 meseca. Lečenje se može produžiti do 12 meseci kada je to klinički potrebno. Potrebno je proceniti odnos koristi i rizika kod svakog pacijenta pojedinačno posle 3 meseca kontinuirane terapije, uzimajući u obzir rizik

od rekurentne tromboze u odnosu na potencijalni rizik od krvarenja. [1]Sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30 – 49 mL/min) za lek XANIRVA 10 mg

Propuštena doza
Odrasli

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

Deca

- **Uzimanje leka jednom dnevno:** Ako se propusti doza, potrebno je uzeti propuštenu dozu što je pre moguće, ali samo u toku istog dana. Ako to nije moguće, potrebno je da pacijent preskoči dozu i nastavi sa uzimanjem sledeće doze kako je propisano. Pacijent ne sme uzeti dve doze kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Narednog dana dete treba da nastavi sa redovnim uzimanjem leka jednom dnevno.

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

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

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

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

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

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

Oralna primena

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

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

Odrasli

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

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

Deca

Za decu telesne mase ≥ 30 kg koja ne mogu da progutaju celu tabletu, potrebno je primeniti lek Xanirva granule za oralnu suspenziju[2]. Ako oralna suspenzija nije odmah dostupna, a propisane su doze leka Xanirva od 15 mg ili 20 mg, doza se može dati tako da se tableta od 15 mg ili 20 mg usitni i pomeša sa vodom ili kašom od jabuke neposredno pre uzimanja i primeni oralno.

Usitnjena tableta se može dati kroz nazogastričnu ili želudačnu sondu za hranjenje. Pozicija gastrične sonde mora da se potvrdi pre primene leka Xanirva. Izbegavajte primenu leka Xanirva distalno od želuca.

Uzimanje leka tokom operativnog zahvata

Ako je potrebno sprovesti invazivnu proceduru ili hiruršku intervenciju, ako je moguće i na osnovu kliničke procene lekara primenu leka Xanirva 10 mg/15 mg/20 mg treba prekinuti najmanje 24 sata pre intervencije. Ako procedura ne može da se odloži treba proceniti povećani rizik pojave krvarenja u odnosu na hitnost intervencije.

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

[2] Xanirva granule za oralnu suspenziju nisu dostupne u R. Srbiji

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

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

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

Specifične preporuke u skladu sa indikacijom

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

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

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

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

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

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

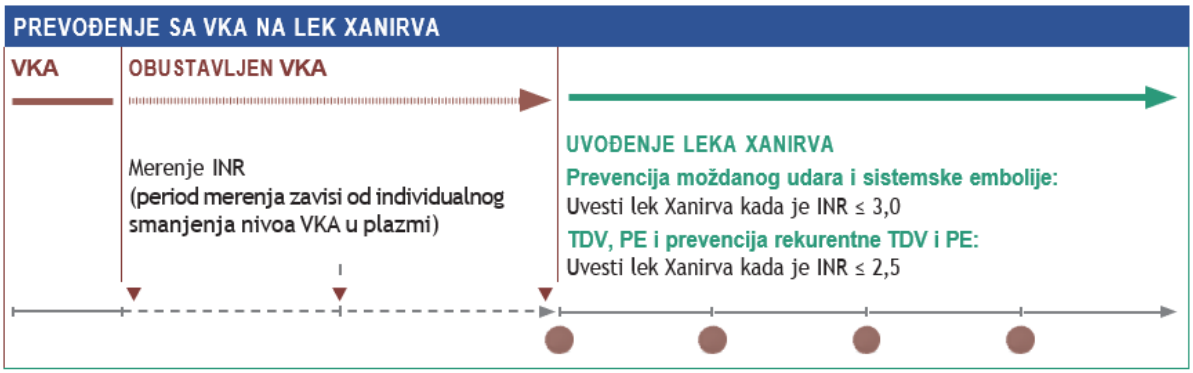
Prevencija venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu zamene kuka ili kolena

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

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

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

Prelazak sa antagonista vitamina K (VKA) na lek XANIRVA



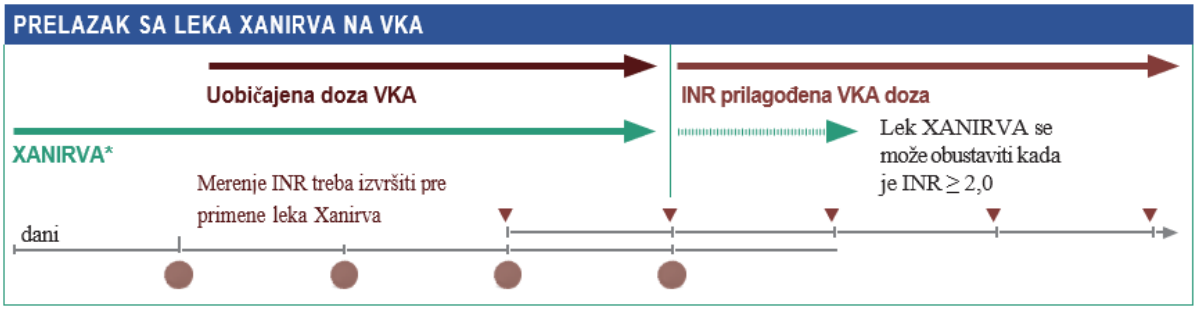
*Videti preporuke za doziranje za potrebnu dnevnu dozu

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

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

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

Prelazak sa leka XANIRVA 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.

Odrasli

Kada se prelazi na terapiju VKA, lek Xanirva 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 aktivnosti rivaroksabana. Dok pacijenti istovremeno uzimaju rivaroksaban i VKA, INR treba meriti sledećeg dana, neposredno pre sledeće doze rivaroksabana (ali ne unutar 24 časa od predhodne doze; bilo kad ranije i rivaroksaban će interferirati sa rezultatom INR-a). Onog trenutka kada se obustavi rivaroksaban, vrednosti INR dobijene najmanje 24 sata posle poslednje doze pouzdano oslikavaju doziranje VKA.

Deca

Deca koja prelaze sa leka Xanirva na VKA moraju nastaviti da uzimaju lek Xanirva još 48 sati nakon prve doze VKA. Nakon 2 dana istovremene primene, potrebno je odrediti INR pre uzimanja sledeće planirane doze leka Xanirva. Savetuje se nastavak istovremene primene leka Xanirva i VKA sve dok INR ne bude ≥ 2,0.

Prelazak sa parenteralnih antikoagulanasa na lek XANIRVA

- 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 Xanirva u periodu od 0 do 2 sata pre termina sledeće planirane primene parenteralnog leka.

- Kod pacijenata koji kontinuirano primaju parenteralni lek, kao što je intravenski nefrakcionisani heparin, primenu leka Xanirva treba započeti u trenutku obustavljanja prethodne terapije.

Prelazak sa leka XANIRVA na parenteralne antikoagulanse

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

Pacijenti sa potencijalno većim rizikom od krvarenja

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

Stoga je lek Xanirva kontraindikovan kod pacijenata:

- sa aktivnim klinički značajnim krvarenjem
- sa lezijom ili stanjem sa značajnim rizikom za pojavu velikih krvarenja, kao što su aktivne ili nedavne gastrointestinalne ulceracije, prisustvo malignih neoplazmi sa visokim rizikom za krvarenje, nedavna povreda mozga ili kičmene moždine, skorašnji hirurški zahvati na mozgu, kičmenoj moždini ili oftalmološke hirurške intervencije, nedavna intrakranijalna hemoragija, poznati ezofagealni variksi ili sumnja na njih, arteriovenske malformacije, aneurizme krvnih sudova ili intraspinalne, odnosno intracerebralne vaskularne anomalije
- koji su na istovremenoj terapiji sa nekim od antikoagulantnih lekova, npr. nefrakcionisanim heparinom, niskomolekularnim heparinima (enoksaparin, dalteparin, itd.), derivatima heparina (fondaparinuks itd.), oralnim 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
- sa bolešću jetre koja je udržena sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja, uključujući pacijente sa cirozom u Child-Pugh B i C stadijumu

Starija populacija: Rizik od krvarenja se povećava sa godinama.

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

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

Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega

Videti „Preporuke za doziranje” za odrasle pacijente sa umereno (klirens kreatinina 30-49 mL/min) ili teško (klirens kreatinina 15-29 mL/min) oštećenom funkcijom bubrega. Lek Xanirva treba primenjivati sa oprezom kod pacijenata sa klirensom kreatinina 15-29 mL/min i kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega[3] koji istovremeno primaju druge lekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi.

Upotreba leka Xanirva se ne preporučuje kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 15 ml/min.

Kod dece i adolescenata nije potrebno prilagođavanje doze ukoliko postoji blago oštećenje funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije 50-80 ml/min/1,73 m^2). Ne preporučuje se primena leka Xanirva kod dece i adolescenata sa umerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (brzina glomerularne filtracije < 50 ml/min/1,73 m^2), jer nema dostupnih kliničkih podataka.

Pacijenti koji istovremeno primaju druge lekove

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

Studije interakcije su sprovedene samo kod odraslih. Obim interakcija u pedijatrijskoj populaciji nije poznat. Gore navedena upozorenja se takođe moraju uzeti u obzir za pedijatrijsku populaciju.

Pacijenti sa drugim faktorima rizika od krvarenja

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

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

Pacijenti sa karcinomom

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

[3] Sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-49 ml/min) za lek Xanirva 10 mg

visokim rizikom od krvarenja, primena rivaroksabana je kontraindikovana (za više informacija videti tekst iznad).

Ostale kontraindikacije

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

Predoziranje

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

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

- simptomatsku terapiju, kao što je mehanička kompresija, hiruršku intervenciju, nadoknadu tečnosti
- Hemodinamsku suportivnu terapiju; tranfuziju derivata ili komponenata krvi
- Za krvarenje koje je opasno po život, a koje se ne može kontrolisati gore navedenim merama, treba razmotriti upotrebu specifičnih reverznih prokoagulantnih sredstava, kao što su koncentrat protrombin kompleksa (PCC), koncentrat aktiviranog protrombin kompleksa

(APCC) ili rekombinantni faktor VIIa (r-FVIIa). Međutim, trenutno postoji veoma ograničeno kliničko iskustvo sa upotrebom ovih lekova kod odraslih pacijenata i dece koja uzimaju rivaroksaban.

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

Testovi koagulacije

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

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

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

Pregled doziranja kod odraslih*

Za potpune informacije pročitajte Sažetak karakteristika leka.

Indikacija [1]	**Doziranje** [1]	**Posebne populacije** [1]
Prevencija moždanog udara kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom [a]	**Xanirva 20 mg jednom dnevno**	Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega sa klirensom kreatinina 15-49 mL/min[b] **Xanirva 15 mg jednom dnevno** PCI sa postavljanjem stenta (najviše 12 meseci) **Xanirva 15 mg jednom dnevno** uz P2Y12 inhibitor (npr. klopidogrel) PCI sa postavljanjem stenta Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega sa klirensom kreatinina 30-49 ml/min[b] **Xanirva 10 mg jednom dnevno** uz P2Y12 inhibitor (npr. klopidogrel)

Prevencija VTE kod odraslih koji se podvrgavaju elektrivnoj operaciji **zamene kuka ili kolena**	**Xanirva 10 mg jednom dnevno**	
Terapija **TDV i PE**[c] i prevencija rekurentne TDV i PE kod odraslih pacijenata	Terapija i prevencija rekurence, 1.-21. dan **Xanirva 15 mg dva puta dnevno** Prevencija rekurence, od 22. dana nadalje	Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega sa klirensom kreatinina 15-49 mL/min[b] Terapija i prevencija rekurence, od 1.-21. dana **Xanirva 15 mg dva puta na dan** Nakon toga, i dalje **Xanirva 15 mg jednom dnevno** umesto Xanirva 20 mg jednom dnevno, ako se proceni da je rizik od krvarenja za pacijenta veći od rizika od rekurence TDV ili PE Pri preporučenoj dozi Xanirva od 10 mg jednom dnevno, prilagođavanje doze nije potrebno.
	Xanirva 20 mg jednom dnevno Produžena prevencija rekurence, od 7. meseca nadalje **Xanirva 10 mg jednom dnevno**	
	Produžena prevencija rekurence, od 7. meseca nadalje **Xanirva 20 mg jednom dnevno** kod pacijenata pod velikim rizikom od rekurentne TDV ili PE, poput pacijenata : • sa komplikovanim komorbiditetima • kod kojih je došlo do rekurentne duboke venske tromboze ili plućne embolije tokom produžene prevencije lekom Xanirva 10 mg	

[1] Xanirva 15 mg i 20 mg se mora uzimati sa hranom

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

*Za doziranje kod terapija VTE i prevencije rekurentne VTE u pedijatrijskoj populaciji, molimo pogledajte stranu 7, gde je prikazana doza leka Xanirva u zavisnosti od telesne mase.

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

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

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

Prijavljivanje neželjenih dejstava

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

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

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

Zentiva Pharma d.o.o

Milentija Popovića 5 V, Novi Beograd, 11070 Beograd, Srbija

telefon: 011 414 64 70

e-mail: PV-Serbia@zentiva.com

Za dodatne informacije o leku Xanirva ili u slučaju potrebe za dodatnim primercima ovog edukativnog materijala, molimo Vas da kontaktirate kompaniju Zentiva Pharma d.o.o, adresa: Milentija Popovića 5 V, Novi Beograd, 11070 Beograd; telefon: 011 414 64 70; e-mail: PV-Serbia@ zentiva.com