Водич за здравствени работници кои го препишуваат лекот rivaroxaban 15 mg и 20 mg филм-обложени таблети▼

▼ Овој лек подлежи на дополнително следење. Ова ќе овозможи брзо идентификување нови безбедносни информации. Здравствените работници треба да го пријават секој сомнеж за несакана реакција за овој лек. Видете подолу за начинот на пријавување на несаканите реакции.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

Овој водич содржи информации за соодветна употреба на лекот Ксанирва (rivaroxaban) филм-обложени таблети за следните индикации:

- Превенција на мозочен удар и на системска емболија кај возрасни пациенти со невалвуларна атријална фибрилација (АФ).
- Терапија на длабока венска тромбоза (ДВТ) и на белодробна емболија (БЕ) и превенција на рекурентни ДВТ и БЕ кај возрасни пациенти и деца (не се препорачува употреба кај пациенти со хемодинамски нестабилна БЕ).

Водичот ги вклучува следните информации:
- **препораки за дозирање,**
- **перорална употреба,**
- **употреба на лекот во случај на оперативен зафат,**
- **контраиндикации,**
- **предозирање,**
- **како да се постапува со компликации со крвавење,**
- **тестови за коагулација.**

Водич за здравствени работници со информации за примена на лекот

Во Водичот за здравствени работници со информации за примена на лекот се содржани препораки за употреба на лекот Ксанирва, со цел минимизација на ризикот од крвавење за време на терапијата со Ксанирва. Водичот за здравствени работници не претставува замена за Збирниот извештај за особините на лекот.

Картичка за предупредување на пациентот

Картичката за предупредување на пациентот претставува составен дел на пакувањето на лековите Ксанирва 15 mg филм-обложени таблети и Ксанирва 20 mg филм-обложени таблети.
Ве молиме, објаснете им ги импликациите од употребата на антикоагулантна терапија на пациентите, особено истакнете ја потребата од:

- комплијанса со терапијата;
- земање на лекот со храна;
- препознавање на знаците и симптомите на крвавење;
- кога е потребно да се побара медицинска помош.

Со Картичката за предупредување на пациентот, лекарите и стоматолозите ќе бидат информирани за антикоагулантната терапија на пациентот. Картичката ќе содржи и информации за контакт за итни случаи.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

Ве молиме, посочете му на пациентот постојано да ја носи картичката и да му ја покаже на секој здравствен работник со кој ќе биде во контакт. Ве молиме, информирајте го пациентот да го пополни делот од картичката со соодветната доза која што ја зема.

Содржина:

1. Возрасни пациенти: Превенција на мозочен удар кај невалвуларна атријална фибрилација........ 4

2. Возрасни и деца/адолесценти: Терапија на ДВТ и БЕ и превенција на рекурентни ДВТ и БЕ........ 12

3. Табела за дозирање........ 21

Повик за пријавување несакани дејства........23

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKESORE
SHKUP
СКОПЈЕ

1. Возрасни пациенти: Превенција на мозочен удар кај невалвуларна атријална фибрилација

Превенција на мозочен удар и на системска емболија кај возрасни пациенти со невалвуларна атријална фибрилација со еден или повеќе фактори на ризик, како конгестивна срцева слабост, хипертензија, возраст ≥ 75 години, дијабетес мелитус, претходен инсулт или транзиторен исхемичен напад.

Препораки за дозирање

Препорачаната доза за превенција на мозочен удар и системска емболија кај пациенти со невалвуларна атријална фибрилација е **20 mg еднаш дневно**.

Шема на дозирање Континуиран третман
Ксанирва 20 mg еднаш дневно*   **Се зема со храна**

Кај пациенти со **умерено или тешко ренално нарушување, препорачаната доза е **15 mg еднаш дневно.***

Пациенти со ренално нарушување

Кај пациентите со умерено (креатинин клиренс 30-49 ml/min) или тешко (15-29 ml/min) ренално нарушување, препорачаната доза е 15 mg еднаш дневно. Кај пациентите со тешко ренално нарушување, Ксанирва треба да се користи со посебно внимание бидејќи ограничените клинички податоци укажуваат на значително покачени плазматски концентрации. Употребата на Ксанирва не е препорачана кај пациенти со креатинин клиренс < 15 ml/min.

Ксанирва треба да се користи со особено внимание кај пациенти со ренално нарушување кои истовремено примаат други лекови кои можат да ги зголемат плазматските концентрации на ривароксабан.

Времетраење на терапијата

Доколку korиста од терапијата за превенција на мозочен удар го надминува потенцијалниот ризик од крвавење, лекот Ксанирва треба да се користи долготрајно. За време на терапијата се препорачува клиничко следење во согласност со практиките за антикоагулација.

Пропуштена доза

Доколку пациентот пропушти доза, истата треба да ја земе веднаш штом се сети и следниот ден да продолжи со земање на лекот еднаш на ден, во согласност со препорачаното дозирање. Не треба да се зема двојна доза во истиот ден за да се надомести пропуштената доза.

Пациенти со не-валвуларна атријална фибрилација кои се подложени на ПКИ (перкутана коронарна интервенција) со поставување стент

Постои ограничено искуство за намалена доза од 15 mg Ксанирва, еднаш на ден (или 10 mg ривароксабан, еднаш на ден за пациенти со умерено ренално нарушување [клиренс на креатинин 30 – 49 ml/мин]) како додаток на терапијата со P2Y12 инхибитор до најмногу 12 месеци кај пациенти со не-валвуларна атријална фибрилација на кои им е потребна перорална антикоагулантна терапија и се подложени на ПКИ со поставување на стент.

Пациенти подложени на кардиоверзија

Терапија со лекот Ксанирва може да се воведе или да се продолжи кај пациенти кои имаат потреба од кардиоверзија. За кардиоверзија водена со трансезофагеален ехокардиограм (TEE), кај пациенти кои претходно не примале антикоагулантна терапија, третманот со Ксанирва треба да започне најмалку 4 часа пред кардиоверзијата за да се обезбеди соодветна антикоагулација.

Перорална употреба

Лековите Ксанирва 15 mg и Ксанирва 20 mg треба да се земаат со храна. Истовременото земање на храна со лекот ја подобрува апсорпцијата на лекот и овозможува висока орална биорасположливост.

За пациенти кои не можат да ја проголтаат таблетата цела:

- **таблетата** може да се **здроби** и **измеша** со вода или со пире од јаболка непосредно пред употребата и да се администрира перорално.

По администрацијата на вака издробената таблета, веднаш треба да се земе малку храна.

Издробената таблета Ксанирва може да се администрира и преку гастрична сонда, по потврда дека сондата е правилно поставена во желудникот. Издробената таблета треба да се администрира во мала количина на вода преку гастрична сонда. После тоа, сондата треба да се исплакне со вода. Веднаш по администрација на издробената филм-обложена таблета Ксанирва од 15 mg или 20 mg треба да следува ентерална исхрана.

Употреба на лекот во случај на оперативен зафат

Во случај на инвазивна процедура или хируршка интервенција, терапијата со Ксанирва 15 mg и Ксанирва 20 mg треба да биде прекината најмалку 24 часа пред интервенцијата, доколку тоа е можно, врз основа на клиничката процена на лекарот. Доколку процедурата не може да се одложи, потребно е да се направи процена на зголемениот ризик од крвавење поради Ксанирва наспроти итноста на интервенцијата.

По инвазивна процедура или хируршка интервенција, терапијата со Ксанирва треба да биде продолжена веднаш штом лекарот процени дека клиничката ситуација го дозволува тоа и дека е воспоставена соодветна хемостаза.

Спинална/Епидурална анестезија или пункција

Кога се користи невроаксијална анестезија (спинална/епидурална анестезија) или спинална/епидурална пункција, пациентите третирани со антитромботични лекови за превенција на тромбоемболиски компликации се изложени на ризик од појава на епидурален или на спинален хематом, што може да доведе до долготрајна или до трајна парализа. Ризикот може да се зголеми при:

- постоперативна употреба на вградени епидурални катетри;
- истовремена употреба на лекови што влијаат на хемостазата;
- трауматска или повторена епидурална или спинална пункција.

Пациентите треба често да се следат за знаци и симптоми на невролошко оштетување (на пр. вкочанетост или слабост на нозете, дисфункција на цревата или на мочниот меур). Доколку се забележи невролошко нарушување, неопходна е итна дијагноза и третман. Пред невроаксијална интервенција, кај пациентите со антикоагулантна терапија или кај пациентите кои треба да примаат антикоагулантна терапија за тромбопрофилакса, лекарот треба да ја земе предвид потенцијалната корист наспроти ризикот. Во овие ситуации, нема клиничко искуство за употребата на Ксанирва од 15 mg или 20 mg.

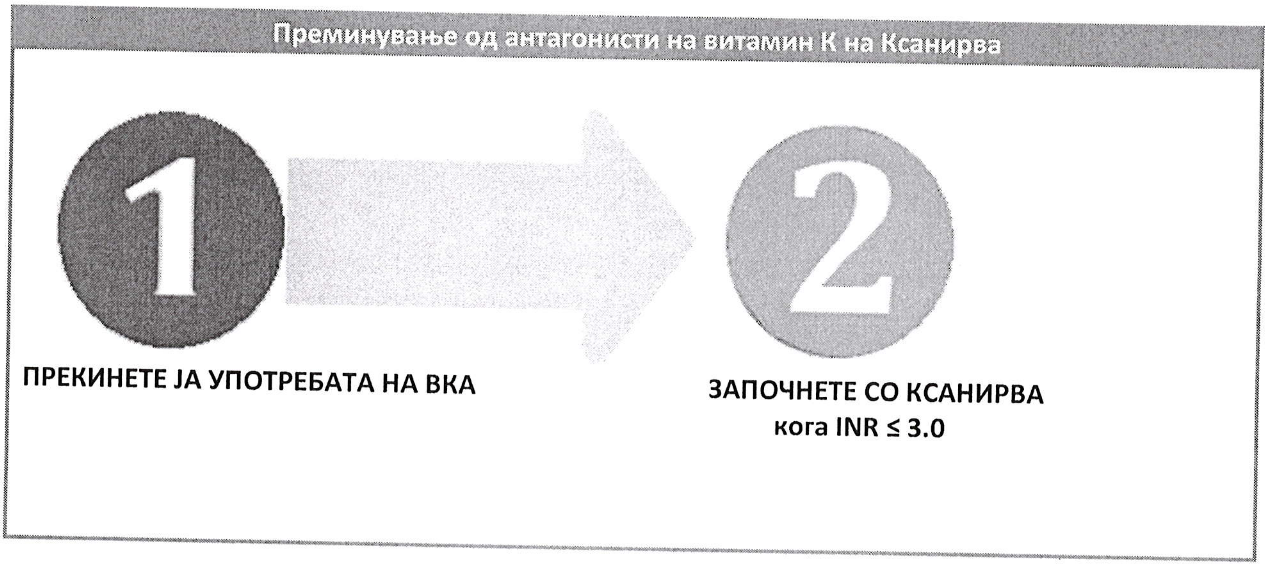
За да се намали потенцијалниот ризик од крвавење поврзан со истовремена употреба на Ксанирва и на невроаксијална (епидурална/спинална) анестезија или спинална пункција, предвид треба да се земе фармакокинетскиот профил на Ксанирва. Поставувањето или отстранувањето на епидурален катетер или лумбална пункција најдобро се изведува кога антикоагулантниот ефект на Ксанирва се проценува дека е на ниско ниво. Сепак, точното време на постигнување на доволно низок антикоагулантен ефект кај секој пациент не е познато.

За поставување или отстранување на епидуралниот катетер, врз основа на општите фармакокинетски карактеристики, по последната администрација на Ксанирва треба да поминат најмалку 2 полупериоди на елиминација, односно најмалку 18 часа кај млади возрасни пациенти и 26 часа кај постари пациенти (видете го делот 5.2 од Збирниот извештај за особините на лекот). Следната доза Ксанирва треба да се даде најрано 6 часа по отстранувањето на катетерот.

Во случај на трауматска пункција, администрацијата на Ксанирва треба да биде одложена за 24 часа.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

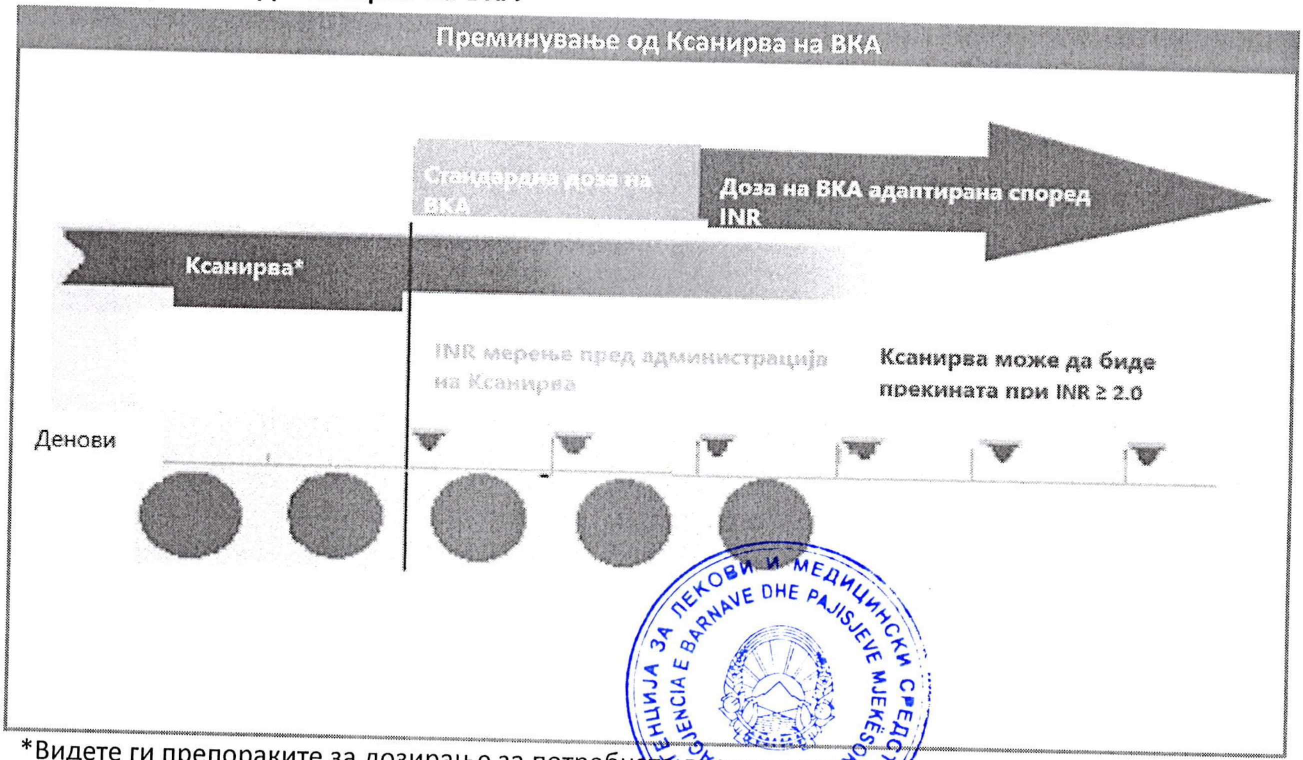
Преминување од терапија со антагонисти на витамин К (ВКА) на Ксанирва



За пациенти кои се на терапија за **превенција на мозочен удар и системска емболија**, терапијата со ВКА треба да биде прекината и терапијата со Ксанирва да биде започната во моментот кога **INR е ≤ 3.0**.

Мерењето на INR не е соодветен метод за мерење на антикоагулантната активност на Ксанирва и поради тоа не треба да се користи за таа цел. За време на терапија само со Ксанирва не е потребен рутински мониторинг на коагулацијата.

Преминување од Ксанирва на ВКА



*Видете ги препораките за дозирање за потребната дневна доза

За време на преминот на терапијата треба да се обезбеди соодветна антикоагулација и минимизација на ризикот од крвавење.

Кај пациентите кои преминуваат од Ксанирва на ВКА, Ксанирва и ВКА треба да се даваат истовремено сè додека **INR** не е **≥ 2.0**. Во првите два дена од периодот на преминување треба да се користи стандардното почетно дозирање со ВКА, кое продолжува со ВКА дозирање согласно INR тестирањето.

Мерењето на INR не е соодветен метод за мерење на антикоагулантната активност на Ксанирва. Додека пациентите се истовремено на Ксанирва и на ВКА, **INR треба да се тестира следниот ден, пред следната доза на Ксанирва (но не по помалку од 24 часа по претходната доза; доколку мерењето се направи порано, Ксанирва ќе интерферира со резултатите за INR).** Откако ќе се прекине терапијата со Ксанирва, по 24 часа, INR вредностите веродостојно ќе го рефлектираат дозирањето со ВКА.

Преминување од парентерални актикоагуланси на Ксанирва

- Пациенти со континуирана примена на парентерален лек како интравенски нефракциониран хепарин: терапијата со Ксанирва треба да се започне за време на прекинот на парентералниот лек.
- Пациенти со парентерален лек со фиксна шема на дозирање како нискомолекуларен хепарин: треба да се прекине лекот и да се започне со употреба на Ксанирва 0 до 2 часа пред следното определено време кога треба да се прими парентералниот лек.

Преминување од Ксанирва на парентерални антикоагуланси

Првата доза на парентералниот антикоагуланс треба да се даде во времето кога би требало да се земе следната доза Ксанирва.

Контраиндикации

Како и сите антикоагуланси, Ксанирва може да го зголеми ризикот од крвавење. Поради тоа, лекот Ксанирва е контраиндициран кај пациенти:

- со клинички значајно активно крвавење;
- со лезија или состојба за која се смета дека носи значителен ризик од големо крвавење, како тековни или неодамнешни улцерации на гастроинтестиналниот тракт, присуство на малигни неоплазми со висок ризик од крвавење, неодамнешна повреда на мозокот или на 'рбетниот столб, неодамнешна операција на мозокот, 'рбетниот столб или офталмолошка операција, неодамнешна интракранијална хеморагија, познати или суспектни езофагеални варикси, артериовенски малформации, васкуларни аневризми или големи интраспинални или интрацеребрални васкуларни абнормалности;
- истовремен третман со други антикоагуланси, на пр. нефракциониран хепарин (НФХ), хепарини со ниска молекуларна тежина (еноксапарин, далтепарин, итн.), деривати на хепарин (фондапаринукс, итн.), перорални антикоагуланси (варфарин, дабигатран етексилат, апиксабан, итн.), освен во специфични околности при промена на

антикоагулантната терапија на или од Ксанирва или кога НФХ се дава во дози потребни за одржување на отворен централен венски или артериски катетер;

- хепатална болест поврзана со коагулопатија и со клинички релевантен ризик од крвавење, вклучувајќи и пациенти со цироза со Child Pugh класа B и C.

Употребата на Ксанирва е контраиндицирана и во следните ситуации:

- хиперсензитивност на активната супстанција или на било кој ексципиенс;
- за време на бременост. Жените со репродуктивен потенцијал треба да избегнуваат да забременат за време на терапијата со Ксанирва;
- за време на доење. Потребно е да се донесе одлука дали да се прекине со доењето или да се прекине со терапијата.

Посебни популации

Со зголемувањето на возраста, се зголемува и ризикот од крвавење. Одредени подгрупи на пациенти имаат зголемен ризик од крвавење и тие треба внимателно да се следат за знаци и симптоми на компликации со крвавење. Кај овие пациенти, одлуката за терапија треба да се донесе по проценка на корист од терапијата наспроти ризикот од крвавење:

- ***Пациенти со ренално нарушување:*** Видете го делот „препораки за дозирање" за пациенти со ренално нарушување.
- ***Пациенти кои истовремено употребуваат други лекови:***
  - Не се препорачува истовремена употреба на Ксанирва со системски азолни антимикотици (како кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) или ХИВ-инхибитори на протеаза (пр. ритонавир).
  - Посебно внимание е потребно кај пациенти кои истовремено земаат лекови кои влијаат врз хемостазата како НСАИЛ, ацетилсалицилна киселина, инхибитори на агрегација на тромбоцити или селективни инхибитори на повторно преземање на серотонин (ССРИ) и инхибитори на повторно преземање на серотонин и норепинефрин (СНРИ).

- ***Пациенти со други фактори на ризик за хеморагија:***
  Како и со другите антитромботици, употребата на Ксанирва не е препорачана кај пациенти со зголемен ризик за крвавење, како што се:
  - вродени или стекнати нарушувања со крвавење;
  - неконтролирана тешка артериска хипертензија;
  - други гастроинтестинални заболувања без активни улцерации, коишто потенцијално може да доведат до компликации со крвавењето (на пр. инфламаторно заболување на цревата, езофагитис, гастритис и гастроезофагеален рефлукс);
  - васкуларна ретинопатија;
  - бронхиектазии или историја на белодробно крвавење.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА AGJENCIJA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE SHKUP СКОПЈЕ

- ***Пациенти со простетични залистоци:***

Безбедноста и ефикасноста на Ксанирва не се проучени кај пациенти со простетични срцеви залистоци; поради тоа, нема податоци кои би укажувале дека Ксанирва овозможува соодветна антикоагулација кај оваа популација на пациенти. За овие пациенти не се препорачува лекување со Ксанирва.

Предозирање

Поради ограничената апсорпција, највисокиот ефект без понатамошно зголемување на просечната плазматска изложеност се очекува при супратерапевтски дози од 50 mg Ксанирва или повеќе. Во случај на предозирање, за намалување на апсорпцијата, предвид може да се земе употреба на активен јаглен.

Како да се менаџираат компликациите од крвавење

Доколку се појават компликации од крвавење кај пациенти кои употребуваат Ксанирва, следната доза на Ксанирва треба да се одложи или прекине, како што е соодветно.

Индивидуализираниот пристап во лекувањето на крвавењата опфаќа:

- Симптоматска терапија, како механичка компресија, хируршка интервенција, надополнување на течности и хемодинамска поддршка, крвни деривати или трансфузија на крвни компоненти.
- Ако крвавењето е животозагрозувачко и не може да се контролира со горенаведените мерки, предвид треба да се земе администрација на специфичен прокоагулантен реверзибилен агенс, како концентрат на протромбински комплекс (PCC), концентрат на активиран протромбински комплекс (APCC) или рекомбинантен фактор VIIa (r-FVIIa). Сепак, во моментов има многу ограничено клиничко искуство за употребата на овие лекови кај пациенти кои примаат Ксанирва. Поради високото врзување со плазматските протеини, не се очекува Ксанирва да подлежи на дијализа.

Тестови за коагулација

При примена на Ксанирва не е потребно рутинско следење на коагулацијата. Меѓутоа, мерењето на нивоата на Ксанирва може да биде корисно во исклучителни ситуации каде што знаењето за изложеноста на Ксанирва може да помогне во донесувањето на клинички одлуки, како на пример предозирање или итна хируршка интервенција.
За мерење на нивоата на ривароксабан, во моментов има комерцијално достапни тестови за антифакторот Xa со специфични калибратори за ривароксабан. Доколку постои клиничка индикација, тогаш хемостатскиот статус може да биде одреден преку протромбинското време (PT), користејќи Неопластин, како што е опишано во Збирниот извештај за особините на лекот.

Вредностите на следните параметри за коагулација се покачени: протромбинско време (PT), активирано парцијално тромбопластинско време (aPTT) и пресметаниот меѓународен

нормализиран однос (INR). Бидејќи тестирањето на INR е развиено за проценка на ефектите на ВКА врз РТ, истото не е соодветно за мерење на активноста на Ксанирва. Одлуката за дозирање и за лекување не треба да се базира на резултатите од INR, освен кога се преминува од Ксанирва на ВКА, како што е претходно опишано.

2. Возрасни и деца/адолесценти: Терапија на ДВТ и БЕ и превенција на рекурентни ДВТ и БЕ

Терапија на ДВТ и БЕ и превенција на рекурентни ДВТ и БЕ кај возрасни и деца (**не се препорачува** употреба кај **пациенти со хемодинамски нестабилна БЕ**).

Препораки за дозирање

Возрасни
Препорачаната доза за возрасни пациенти за почетен третман е 15 mg **два пати на ден,** во текот на првите три недели. Иницијалниот третман е проследен со континуирано лекување со доза од 20 mg, **еднаш дневно**.

Шема на дозирање		
ИНИЦИЈАЛЕН ТРЕТМАН	**КОНТИНУИРАН ТРЕТМАН**	**ПРОДОЛЖЕН ТРЕТМАН**
Ксанирва 15 mg два пати дневно 15 15 **СЕ ЗЕМА СО ХРАНА** **ДЕН 1 - 21**	Ксанирва 20 mg Еднаш дневно* 20 **СЕ ЗЕМА СО ХРАНА** **ОД ДЕН 22**	Ксанирва 20 mg* Еднаш дневно **СЕ ЗЕМА СО ХРАНА** *Ако има висок ризик за рекурентна ВТЕ (пр. комплицирани коморбидитети или рекурентни БЕ или ДВТ при продолжена превенција со 10 mg ривароксабан еднаш дневно)* 20 **ПО 6 МЕСЕЦИ**

**кај пациентите со ДВТ/БЕ и ренално нарушување, предвид треба да се земе намалување на дозата.*

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
СКОПЈЕ

Кога е индицирана продолжена превенција од рекурентни ДВТ и БЕ (по завршување на терапијата за ДВТ или за БЕ во времетраење од најмалку 6 месеци), **препорачаната доза е 10 mg ривароксабан, еднаш дневно**. Кај пациенти кај кои ризикот од рекурентна ДВТ или БЕ се смета за висок, како што се оние со комплицирани коморбидитети или пациенти кои имаат развиено **рекурентни ДВТ или БЕ при продолжена превенција** со 10 mg ривароксабан еднаш дневно, треба да се земе **предвид** доза на Ксанирва од **20 mg еднаш дневно**.

Деца

Ксанирва 15 mg филм-обложени таблети и Ксанирва 20 mg филм-обложени таблети може да се користат за да се постигне соодветно дозирање базирано на телесната тежина.

- За деца и адолесценти со телесна тежина ≥30 и <50 kg, се препорачува доза од **15 mg** ривароксабан.
- За деца и адолесценти со телесна тежина ≥50 kg, се препорачува доза од **20 mg** ривароксабан.
- За пациенти со телесна тежина помала од 30 kg, ве молиме видете го Збирниот извештај за особините на лекот на производите кои содржат ривароксабан во форма на гранули за перорална суспензија.

Третман на венска тромбоемболија (ВТЕ) и превенција на рекурентна ВТЕ кај деца и адолесценти на возраст под 18 години со телесна тежина од над 50 kg по најмалку 5 дневна почетна парентерална антикоагулантна терапија.

Пациенти со ренално нарушување:

Возрасни

Лекот Ксанирва треба да се користи со претпазливост кај пациенти со тешко ренално нарушување, а не се препорачува за употреба кај пациенти со креатинин клиренс <15 ml/min. Ограничените клинички податоци за пациенти со тешко ренално нарушување (креатинин клиренс 15-29 ml/min) укажуваат на тоа дека плазматските концентрации на ривароксабан се значително покачени. Поради тоа, кај овие пациенти е потребна претпазливост при употребата на лекот Ксанирва.

Кај пациентите со умерено (креатинин клиренс 30-49 ml/min) или тешко (15-29 ml/min) ренално нарушување кои се на терапија за акутна ДВТ, акутна БЕ или превенција на рекурентни ДВТ и БЕ, не е потребно намалување на дозата.

Меѓутоа, за време на фазата на континуиран третман, доколку проценетиот ризик од крвавење кај пациентот е поголем од ризикот за рекурентна ДВТ и БЕ, предвид треба да се земе намалување на дозата од 20 mg еднаш дневно на 15 mg еднаш дневно. Препораката за употреба на доза од 15 mg е направена врз основа на фармакокинетски модели и истата не е проучена во овие клинички услови. Кога препорачаната доза е 10 mg еднаш дневно, не е потребно прилагодување на дозата.

Кај пациентите со ренално нарушување е потребна претпазливост при истовремена употреба на лекот Ксанирва со други лекови кои ги зголемуваат плазматските концентрации на ривароксабан.

Деца

Врз основа на податоците за возрасни и ограничените податоци за педијатриски пациенти, кај деца и адолесценти со слабо ренално нарушување (степен на гломеруларна филтрација: 50 ml ≤ 80 ml/min/1.73 m^2), не е потребно прилагодување на дозата.

Употребата на лекот Ксанирва не е препорачана за деца и адолесценти со умерено или тешко ренално нарушување (степен на гломеруларна филтрација <50 ml/min/1.73 m^2), бидејќи нема достапни клинички податоци.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
SHKUP СКОПЈЕ

Времетраење на терапијата

Времетраењето на терапијата треба да биде одредено индивидуално, по проценка на користа од терапијата наспроти ризикот од крвавење. За време на терапијата се препорачува клиничко следење во согласност со практиките за антикоагулација.

Пропуштена доза

Период на дозирање два пати на ден

Доколку пациентот пропушти доза за време на фазата од третманот при земање на доза од 15 mg два пати на ден (ден 1-21), пациентот треба веднаш да го земе лекот Ксанирва, заради обезбедување на дневна доза од 30 mg. Во овој случај може да се земат две таблети од 15 mg одеднаш. Следниот ден, пациентот треба да продолжи со земање на доза од 15 mg два пати на ден, како што е препорачано.

Период на дозирање еднаш на ден

Доколку пациентот пропушти доза за време на фазата од третманот при земање на доза еднаш на ден (од ден 22), пациентот треба да го земе лекот Ксанирва веднаш штом се сети и од следниот ден да продолжи да го зема лекот еднаш дневно, како што е препорачано. Не треба да се земе двојна доза во текот на истиот ден за да се надополни пропуштената доза.

Перорална употреба

Таблетите Ксанирва **15 mg** и Ксанирва **20 mg треба да се земаат со храна**. Истовременото земање на храна со лекот ја подобрува апсорпцијата на лекот и овозможува висока орална биорасположливост.

За пациенти кои не можат да ја проголтаат таблетата цела:

- **таблетата** може да се **здроби** и **измеша** со вода или со пире од јаболка непосредно пред употребата и да се администрира перорално.

По администрацијата на вака издробената таблета, веднаш треба да се земе малку храна.

Издробената таблета Ксанирва може да се администрира и преку гастрична сонда, по потврда дека сондата е правилно поставена во желудникот. Издробената таблета треба да се администрира во мала количина на вода преку гастрична сонда. После тоа, сондата треба да се исплакне со вода. Веднаш по администрација на издробената филм обложена таблета Ксанирва од 15 mg или 20 mg треба да следува ентерална исхрана.

Употреба на лекот во случај на оперативен зафат

Во случај на инвазивна процедура или хируршка интервенција, терапијата со Ксанирва 15 mg и Ксанирва 20 mg треба да биде прекината најмалку 24 часа пред интервенцијата, доколку тоа е

можно, врз основа на клиничката проценка на лекарот. Доколку процедурата не може да се одложи, потребно е да се направи проценка на зголемениот ризик од крвавење поради Ксанирва наспроти итноста на интервенцијата.

По инвазивна процедура или хируршка интервенција, терапијата со Ксанирва треба да биде продолжена веднаш штом лекарот процени дека клиничката ситуација го дозволува тоа и дека е воспоставена соодветна хемостаза.

Спинална/Епидурална анестезија или пункција

Кога се користи невроаксијална анестезија (спинална/епидурална анестезија) или спинална/епидурална пункција, пациентите третирани со антитромботични лекови се изложени на ризик од појава на епидурален или на спинален хематом, што може да доведе до долготрајна или до трајна парализа. Ризикот може да се зголеми при:

- постоперативна употреба на вградени епидурални катетри;
- истовремена употреба на лекови што влијаат на хемостазата;
- трауматска или повторена епидурална или спинална пункција.

Пациентите треба често да се следат за знаци и симптоми на невролошко оштетување (на пр. вкочанетост или слабост на нозете, дисфункција на цревата или на мочниот меур). Доколку се забележи невролошко нарушување, неопходна е итна дијагноза и третман. Пред невроаксијална интервенција, кај пациентите со антикоагулантна терапија или кај пациентите кои треба да примаат антикоагулантна терапија за тромбопрофилакса, лекарот треба да ја земе предвид потенцијалната корист наспроти ризикот. Во овие ситуации, нема клиничко искуство за употребата на Ксанирва од 15 mg или 20 mg.

За да се намали потенцијалниот ризик од крвавење поврзан со истовремена употреба на Ксанирва и на невроаксијална (епидурална/спинална) анестезија или спинална пункција, предвид треба да се земе фармакокинетскиот профил на Ксанирва. Поставувањето или отстранувањето на епидурален катетер или лумбална пункција најдобро се изведува кога антикоагулантниот ефект на Ксанирва се проценува дека е на ниско ниво. Сепак, точното време на постигнување на доволно низок антикоагулантен ефект кај секој пациент не е познато, и треба да се процени според итноста на дијагностичката процедура.

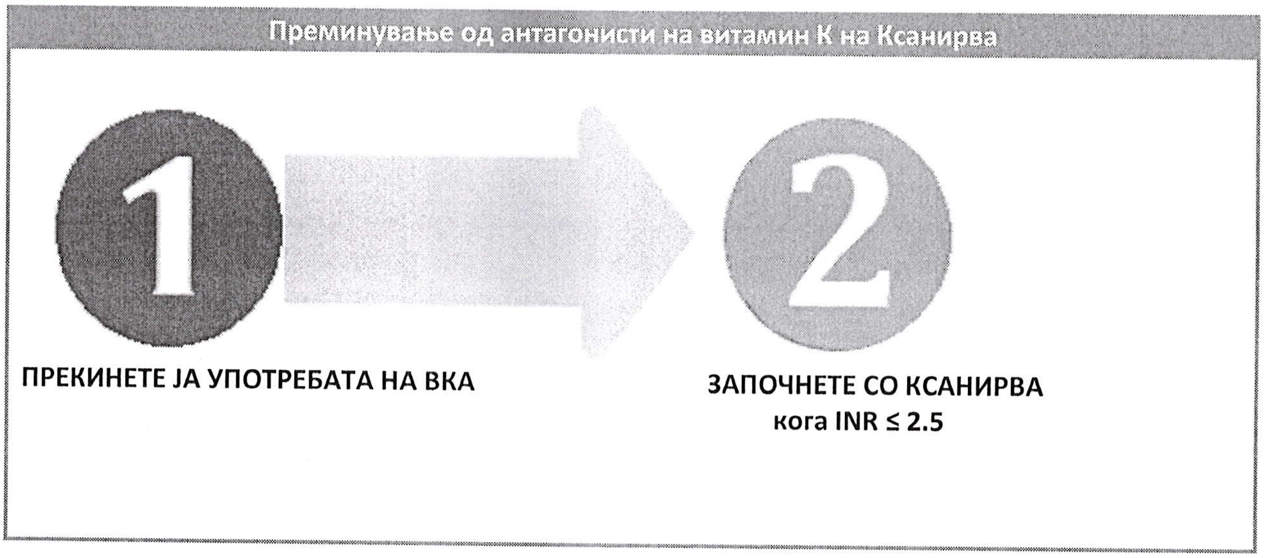
За поставување или отстранување на епидуралниот катетер, врз основа на општите фармакокинетски карактеристики, по последната администрација на Ксанирва треба да поминат најмалку 2 полупериоди на елиминација, односно најмалку 18 часа кај млади возрасни пациенти и 26 часа кај постари пациенти (видете го делот 5.2 од Збирниот извештај за особините на лекот). Следната доза Ксанирва треба да се даде најрано 6 часа по отстранувањето на катетерот.

Во случај на трауматска пункција, администрацијата на Ксанирва треба да биде одложена за 24 часа.

Нема достапни податоци за поставување или отстранување на невроаксијален катетер кај деца, за време на терапија со Ксанирва. Терапијата со Ксанирва треба да се прекине и предвид да се зема употреба на краткo-делувачки парентерален антикоагулант.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKSORE SHKUP СКОПЈЕ

Преминување од терапија со антагонисти на витамин К (ВКА) на Ксанирва



За пациенти кои се на терапија за **ДВТ, БЕ и рекурентни ДВТ и БЕ,** терапијата со ВКА треба да биде прекината и терапијата со Ксанирва да биде започната во моментот кога **INR е ≤ 2.5**.

Мерењето на INR не е соодветен метод за мерење на антикоагулантната активност на Ксанирва и поради тоа не треба да се користи за таа цел. За време на терапија само со Ксанирва не е потребен рутински мониторинг на коагулацијата.

Преминување од Ксанирва на ВКА

*Видете ги препораките за дозирање за потребната дневна доза

За време на преминот на терапијата треба да се обезбеди соодветна антикоагулација и минимизација на ризикот од крвавење.

Кај пациентите кои преминуваат од Ксанирва на ВКА, Ксанирва и ВКА треба да се даваат истовремено сè додека INR не е ≥ 2.0. Во првите два дена од периодот на преминување треба да се користи стандардното почетно дозирање со ВКА, кое продолжува со ВКА дозирање согласно INR тестирањето.

Мерењето на INR не е соодветен метод за мерење на антикоагулантната активност на Ксанирва. Додека пациентите се истовремено на Ксанирва и на ВКА, **INR треба да се тестира следниот ден, пред следната доза на Ксанирва (но не по помалку од 24 часа по претходната доза; доколку мерењето се направи порано, Ксанирва ќе интерферира со резултатите за INR).** Откако ќе се прекине терапијата со Ксанирва, по 24 часа, INR вредностите веродостојно ќе го рефлектираат дозирањето со ВКА.

Преминување од парентерални актикоагуланси на Ксанирва

- Пациенти со континуирана примена на парентерален лек како интравенски нефракциониран хепарин: терапијата со Ксанирва треба да се започне за време на прекинот на парентералниот лек.
- Пациенти со парентерален лек со фиксна шема на дозирање како нискомолекуларен хепарин: треба да се прекине лекот и да се започне со употреба на Ксанирва 0 до 2 часа пред следното определено време кога треба да се прими парентералниот лек.

Преминување од Ксанирва на парентерални антикоагуланси

Првата доза на парентералниот антикоагуланс треба да се даде во времето кога би требало да се земе следната доза Ксанирва.

Контраиндикации

Како и сите антикоагуланси, Ксанирва може да го зголеми ризикот од крвавење. Поради тоа, лекот Ксанирва е контраиндициран кај пациенти:

- со клинички значајно активно крвавење;
- со лезија или состојба за која се смета дека носи значителен ризик од големо крвавење, како тековни или неодамнешни улцерации на гастроинтестиналниот тракт, присуство на малигни неоплазми со висок ризик од крвавење, неодамнешна повреда на мозокот или на 'рбетниот столб, неодамнешна операција на мозокот, 'рбетниот столб или офталмолошка операција, неодамнешна интракранијална хеморагија, познати или суспектни езофагеални варикси, артериовенски малформации, васкуларни аневризми или големи интраспинални или интрацеребрални васкуларни абнормалности;
- истовремен третман со други антикоагуланси, на пр. нефракциониран хепарин (НФХ), хепарини со ниска молекуларна тежина (еноксапарин, далтепарин, итн.), деривати на хепарин (фондапаринукс, итн.), перорални антикоагуланси (варфарин, дабигатран етексилат, апиксабан, итн.), освен во специфични околности при промена на антикоагулантната терапија на или од Ксанирва или кога НФХ се дава во дози потребни за одржување на отворен централен венски или артериски катетер;

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

- хепатална болест поврзана со коагулопатија и со клинички релевантен ризик од крвавење, вклучувајќи и пациенти со цироза со Child Pugh класа B и C.

Употребата на Ксанирва е контраиндицирана и во следните ситуации:

- хиперсензитивност на активната супстанција или на било кој ексципиенс;
- за време на бременост. Жените со репродуктивен потенцијал треба да избегнуваат да забременат за време на терапијата со Ксанирва;
- за време на доење. Потребно е да се донесе одлука дали да се прекине со доењето или да се прекине со терапијата.

Посебни популации

Со зголемувањето на возраста, се зголемува и ризикот од крвавење. Одредени подгрупи на пациенти имаат зголемен ризик од крвавење и тие треба внимателно да се следат за знаци и симптоми на компликации со крвавење. Кај овие пациенти, одлуката за терапија треба да се донесе по проценка на користа од терапијата наспроти ризикот од крвавење:

- ***Пациенти со ренално нарушување:***
  - За **возрасни** пациенти, видете го делот „препораки за дозирање" за пациенти со ренално нарушување.
  - За **деца и адолесценти** со телесна тежина **над 30 kg**, врз основа на податоците за возрасни и ограничените податоци за педијатриски пациенти, при **лесно ренално нарушување** (степен на гломеруларна филтрација: 50-80 ml/min/1.73 m2), **не е потребно прилагодување на дозата**. Ксанирва **не се препорачува** кај деца/адолесценти со **умерено или тешко ренално нарушување** (степен на гломеруларна филтрација <50 ml/min/1.73 m2), бидејќи нема достапни клинички податоци.
- ***Пациенти кои истовремено употребуваат други лекови:***
  - Не се препорачува истовремена употреба на Ксанирва со системски азолни антимикотици (како кетоконазол, итраконазол, вориконазол и посаконазол) или ХИВ-инхибитори на протеаза (пр. ритонавир).
  - Посебно внимание е потребно кај пациенти кои истовремено земаат лекови кои влијаат врз хемостазата како НСАИЛ, ацетилсалицилна киселина, инхибитори на агрегација на тромбоцити или селективни инхибитори на повторно преземање на серотонин (ССРИ) и инхибитори на повторно преземање на серотонин и норепинефрин (СНРИ). Овие предупредувања треба да бидат земени предвид и кај педијатриски пациенти.
- ***Пациенти со други фактори на ризик за хеморагија:***
  Како и со другите антитромботици, употребата на Ксанирва не е препорачана кај пациенти со зголемен ризик за крвавење, како што се:
  - вродени или стекнати нарушувања со крвавење;
  - неконтролирана тешка артериска хипертензија;

- другите гастроинтестинални заболувања без активни улцерации, коишто потенцијално може да доведат до компликации со крвавењето (на пр. инфламаторно заболување на цревата, езофагитис, гастритис и гастроезофагеален рефлукс);
- васкуларна ретинопатија;
- бронхиектазии или историја на белодробно крвавење.

- ***Пациенти со простетични залистоци:***
  Безбедноста и ефикасноста на Ксанирва не се проучени кај пациенти со простетични срцеви залистоци; поради тоа, нема податоци кои би укажувале дека Ксанирва овозможува соодветна антикоагулација кај оваа популација на пациенти. За овие пациенти не се препорачува лекување со Ксанирва.

Предозирање

Поради ограничената апсорпција, највисокиот ефект без понатамошно зголемување на просечната плазматска изложеност се очекува при супратерапевтски дози од 50 mg Ксанирва или повеќе кај возрасни; нема достапни податоци за супратерапевтски дози кај деца. За возрасни, достапен е специфичен реверзален агенс (андексанет алфа), кој го антагонизира фармакодинамскиот ефект на ривароксабан, но негова употреба кај деца не е воспоставена (ве молиме видете го Збирниот извештај за особините на лекот андексанет алфа). Во случај на предозирање, за намалување на апсорпцијата, предвид може да се земе употреба на активен јаглен.

Како да се менаџираат компликациите од крвавење

Доколку се појават компликации од крвавење кај пациенти кои употребуваат Ксанирва, следната доза на Ксанирва треба да се одложи или прекине, како што е соодветно.

Индивидуализираниот пристап во лекувањето на крвавењата опфаќа:
- Симптоматска терапија, како механичка компресија, хируршка интервенција, надополнување на течности и хемодинамска поддршка, крвни деривати или трансфузија на крвни компоненти.
-Ако крвавењето не може да се контролира со горенаведените мерки, предвид треба да се земе администрација на специфичен фактор Ха инхибитор (андексанет алфа), што го антагонизира фармакодинамското дејство на ривароксабан, специфичен прокоагулантен реверзибилен агенс, како концентрат на протромбински комплекс (PCC), концентрат на активиран протромбински комплекс (APCC) или рекомбинантен фактор VIIa (r-FVIIa). Сепак, во моментов има многу ограничено клиничко искуство за употребата на овие лекови кај пациенти кои примаат Ксанирва. Поради високото врзување со плазматските протеини, не се очекува Ксанирва да подлежи на дијализа.

Тестови за коагулација

При примена на Ксанирва не е потребно рутинско следење на коагулацијата. Меѓутоа, мерењето на нивоата на Ксанирва може да биде корисно во исклучителни ситуации каде што знаењето за изложеноста на Ксанирва може да помогне во донесувањето на клинички одлуки, како на пример предозирање или итна хируршка интервенција.
За мерење на нивоата на ривароксабан, во моментов има комерцијално достапни тестови за антифакторот Xa со специфични калибратори за ривароксабан. Доколку постои клиничка индикација, тогаш хемостатскиот статус може да биде одреден преку протромбинското време (PT), користејќи Неопластин, како што е опишано во Збирниот извештај за особините на лекот.

Вредностите на следните параметри за коагулација се покачени: протромбинско време (PT), активирано парцијално тромбопластинско време (aPTT) и пресметаниот меѓународен нормализиран однос (INR). Бидејќи тестирањето на INR е развиено за процена на ефектите на ВКА врз PT, истото не е соодветно за мерење на активноста на Ксанирва. Одлуката за дозирање и за лекување не треба да се базира на резултатите од INR, освен кога се преминува од Ксанирва на ВКА, како што е претходно опишано.

За пациенти кои не можат да проголтаат цели таблети:

- таблетата може да се здроби и да се измеша со вода или со пире од јаболка непосредно пред употребата и да се земе перорално.

[a] Со еден или повеќе фактори на ризик, како конгестивна срцева слабост, хипертензија, возраст ≥ 75 години, дијабетес мелитус, претходен мозочен удар или транзиторен исхемичен напад.

[b] Потребна е претпазливост при употребата кај пациенти со креатинин клиренс 15-29 ml/min и кај пациенти со ренално нарушување кои истовремено употребуваат други лекови кои ги зголемуваат плазматските концентрации на ривароксабан.

[c] Не се препорачува како алтернатива за нефракциониран хепарин кај пациенти со БЕ кои се хемодинамски нестабилни или имаат потреба од тромболиза или белодробна емболектомија.

АГЕНЦИЈА ЗА ЛЕКОВИ И МЕДИЦИНСКИ СРЕДСТВА
AGJENCIA E BARNAVE DHE PAJISJEVE MJEKËSORE
SHKUP
СКОПЈЕ

ПОВИК ЗА ПРИЈАВУВАЊЕ НЕСАКАНИ ДЕЈСТВА

Ве молиме пријавете го секој сомнеж за несакано дејство, забележан кај пациентите кои примаат Ксанирва (rivaroxaban). Пријавувањето на несаканите дејства по добивање на одобрение за ставање на лекот во промет е од голема важност. На овој начин се обезбедува континуирано следење на користа наспроти ризикот од употребата на лекот. Здравствените работници треба да го пријават секој сомнеж за несакано дејство преку Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул.Св.Кирил и Методиј бр.54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата https://malmed.gov.mk.

Дополнително, сомнежот за несакано дејство на овој лек можете да го пријавите и до Носителот на одобрението за ставање на лекот во промет во Република Северна Македонија:

ЗЕНТИВА ПХАРМА МАКЕДОНИЈА ДООЕЛ Скопје
Адреса: ул. Јордан Мијалков бр. 48-1/1-2, 1000 Скопје
Република Северна Македонија
Телефон: 078 474 637
Контакт: Марија Зајкова – одговорно лице за фармаковигиланца
e-mail: marija.zajkova@zentiva.com