

Udhëzues për Përshkruesin Për Rivaroxaban film-tableta të mbështjellura

Ky udhëzues duhet të përdoret ashtu që të mbështesë përdorimin e duhur të Xanirva në indikacionet në vijim:

- Parandalimi i sulmit në tru dhe embolisë sistemike të të rriturit e përshtatshëm me fibrilim atrial jo-valvular (AF)
- Trajtimi i trombozës së venëve të thella (DVT - nga angl. deep vein thrombosis) dhe embolisë pulmonare (PE - nga angl. pulmonary embolism) dhe parandalimin e DVT dhe PE rekurente të të rriturit dhe fëmijët (nuk rekomandohet për përdorim të pacientët me PE, jo stabil nga ana hemodinamike).
- Parandalimi i tromboembolizmit venoz (VTE) të pacientët adult të cilët i janë nënshtruar ndërhyrjes kirurgjike elektive të zëvendësimit të kërdhokullës ose gjurit
- Parandalimi i ngjarjeve aterotrombotike të pacientët adult me sëmundje koronare të zemrës (CAD - nga angl. coronary artery disease) ose me sëmundje simptomatike të arterive periferike (PAD) në rrezik të lartë nga ngjarjet iskemike.
- Parandalimi i ngjarjeve aterotrombotike të të rriturit pas sindromën koronare akute (ACS - nga angl. acute coronary syndrome) me biomarkerë kardiale të ngritur, në kombinim me terapinë antitrombotike.

Përfshinë informatat në vijim

- Rekomandimet e dozimit
- Marrjen orale
- Menaxhimi perioperativ
- Kundërindikacionet
- Mbidozimi
- Si të menaxhohen komplikimet e gjakderdhjes
- Testi i koagulimit

ZENTIVA

Udhëzues për përshkruesin

Udhëzuesi për përshkruesin siguron rekomandime për përdorim të Xanirva ashtu që të minimizohet rreziku i gjakderdhjes gjakderdhje trajtimit me Xanirva. Udhëzuesi për përshkruesin nuk e zëvendëson Përmbledhjen e karakteristikave të produktit (SmPC) të Xanirva.

Kartela paralajmëruese e pacientit

Kartela paralajmëruese e pacientit vjen me paketimin e produktit për secilin pacientë të cilit i përshkruhet Xanirva 2.5mg, 10mg, 15 mg ose 20 mg tableta ose kapsula.

Ju lutemi sqaroni të gjitha implikimet e trajtimit antikoagulantë pacientëve dhe/ose kujdestarëve, duke theksuar në veçanti nevojën për:

- Kompliancë ndaj trajtimit
- Marrja e barit me ushqim (vetëm për 15 mg dhe 210 mg)
- Njohja e shenjave ose simptomave të gjakderdhjes
- Kur të kërkohet vëmendja mjekësore

Kartela paralajmëruese e pacientit do ti informojë mjekët dhe stomatologët rreth trajtimit antikoagulant të pacientit dhe do ti përmbajë informatat e kontaktit emergjent.

Ju lutemi udhëzoni pacientët ose kujdestarët që të mbajnë me vete gjithnjë kartelën paralajmëruese të pacientit dhe të ja paraqesin atë secilin ofrues të shërbimeve mjekësore. Ju lutemi udhëzoni pacientët që të shënojnë në kutinë e duhur të kartelës paralajmëruese të pacientit që korrespondon me dozën të cilën ata janë duke e marrë.

Përmbajtja

1. Të rriturit: Parandalimi i sulmit në tru te AF jo-valvulare.....	4
2. Të rriturit dhe fëmijët/adoleshentët: Trajtimi i DVT dhe PE dhe parandalimi i DVT dhe PE rekurente.....	11
3. Të rriturit: Parandalimi i VTE te pacientët adult të cilët i janë nënshtruar ndërhyrjes kirurgjike elektive të zëvendësimit të kërdhokullës ose gjurit	19
4. Të rriturit: Përdorimi te sëmundja e arterieve koronare (CAD) dhe sëmundja e arterieve periferike (PAD).....	26
5. Të rriturit: Përdorimi te ACSsp (sindroma koronare akute, parandalimi sekondar)	32
6. Tabela përmbledhëse e mbidozimit.....	39
Raportimi i efekteve të padëshirueshme të dyshuara.....	Error! Bookmark not defined.
Burimet e dokumentit Global:	42

1. Të rriturit: Parandalimi i sulmit në tru te AF jo-valvulare

Parandalimi i sulmit në tru dhe embolisë sistemike te pacientët adult me fibrilim atrial jo-valvular me një ose më shumë faktorë rreziku, siç është insuficienca kongjестive e zemrës, hipertensioni, mosha ≥ 75 vjeçare, diabeti mellitus, sulmi i më parëm në tru ose sulmi iskemik kalimtar.

Rekomandimet e dozimit

Doza e rekomanduar për parandalimin e sulmit në tru dhe embolisë sistemike te pacientët me AF jo-valvulare është **20 mg një herë në ditë**.

Skema e dozimit	
Trajtimi i vazhdueshëm	
Xanirva 20 mg një herë në ditë*	
	Merreni me ushqim

*Te pacientët me dëmtim renal mesatar ose të rëndë, doza e rekomanduar është 15 mg një herë në ditë.

Pacientët me dëmtim renal:

Te pacientët me dëmtim renal mesatar (klirensi i kreatininës 30-49ml/min) ose të rëndë (15-29ml/min), doza e rekomanduar është 15 mg një herë në ditë. Xanirva duhet të përdoret me kujdes te pacientët me dëmtim renal të rëndë pasi që të dhënat e limituara indikojnë për rritje signifikante të përqendrimit në plazmë. Përdorimi nuk rekomandohet te pacientët me klirens të kreatininës < 15 ml/min.

Xanirva duhet të përdoret me kujdes te pacientët me dëmtim renal të cilët njëkohësisht marrin produkte medicinale të tjera të cilat e rrisin përqendrimin e rivaroksabanit në plazmë.

Kohëzgjatja e terapisë:

Xanirva duhet të vazhdojë për kohë të gjatë me kusht që përfitimi nga terapia parandaluese e sulmit në tru e tejkalon rrezikun potencial të gjakderdhjes. Gjatë periudhës trajtuese rekomandohet mbikëqyrja klinike në përputhje me praktikën e antikoagulimit.

Doza e harruar:

Nëse harrohet një dozë, pacienti duhet ta merr Xanirva menjëherë dhe të vazhdojë në ditën në vijim me marrjen një herë në ditë sipas rekomandimit. Doza nuk duhet të dyfishohet përbrenda të njëjtës ditë për të kompensuar dozën e harruar.

ZENTIVA

Pacientët me fibrilim atrial jo-valvular të cilët i nënshtrohet PCI (ndërhyrjes koronare perkutane) me vendosje të stentës:

Ekziston përvojë e limituar e dozës së reduktuar prej 15 mg Xanirva një herë në ditë (ose 10 mg Xanirva një herë në ditë për pacientët me dëmtim renal mesatar [klirensi i kreatinës 30-49ml/min]) krahas një inhibitori të P2Y12 për maksimalisht 12 muaj te pacientët me fibrilim atrial jo valvular të cilët kanë nevojë për antikoagulim oral dhe i nënshtrohen PCI me vendosje të stentës:

Pacientët të cilët i nënshtrohen kardioverzionit

Xanirva mund të fillohet ose mund të vazhdojë te pacientët të cilët mund të kenë nevojë për kardioverzion. Për kardioverzionin e udhëhequr nga ekokardiogrami transezofagal (TEE) te pacientët e pa trajtuar më parë me antikoagulantë, Xanirva duhet të fillojë së paku 4 orë para kardioverzisionit për të siguruar antikoagulim adekuat.

Marrja orale

Xanirva 15 mg dhe 20 mg duhet të merren me ushqim. Marrja e këtyre dozave në të njëjtën kohë me ushqim e mbështetë absorbimin e nevojshëm të barit, duke siguruar kështu biodisponibilitet oral të lartë.

Për pacientët të cilët nuk janë në gjendje ti gëlltisnin tabletat/kapsulat e plotë:

- **tableta** mund të **thyeret** dhe të **përzihet** me ujë apo me pure të mollës menjëherë para përdorimit dhe pastaj të administrohet nga goja.

Pas administrimit të Xanirva 15 mg ose 20 mg film-tabletave të mbështjellura/kapsulave të forta të ndrydhura/tretura, doza duhet të pasohet menjëherë nga ushqimi.

Përmbajtja e derdhur e Xanirva mund të jepet edhe përmes tubit gastrik.

Tableta e ndrydhur Xanirva mund të jepet edhe përmes tubit gastrik pas konfirmimit të vendosjes së duhur të tubit. Tableta e ndrydhur duhet të administrohet në sasi të vogla të ujit përmes tubit gastrik, pas së cilës duhet të shpëlahet me ujë. Pas administrimit të Xanirva 15 mg ose 20 mg film-tabletave të mbështjellura, doza duhet të pasohet menjëherë nga ushqimi enterik.

Menaxhimi perioperativ

Nëse nevojitet ndonjë procedurë invazive apo ndonjë ndërhyrje kirurgjike, Xanirva 15/20mg duhet të ndërpritet të paktën 24 orë para ndërhyrjes, sipas mundësive edhe bazuar në gjykimin klinik të mjekut. Nëse procedura nuk mund të vonohet, shtimi i rrezikut nga gjakderdhja nga Xanirva, duhet të matet ndaj urgjencës për intervenim.

Xanirva duhet të ri fillojë sa më parë që është e mundur pas procedurës invazive ose ndërhyrjes kirurgjike, duke u siguruar që e lejon gjendja klinike dhe që është vendosur hemostaza adekuate sipas përcaktimit nga mjeku trajtues.

Anestezioni ose punkcioni spinal/epidural

Kur aplikohet anestezioni neuraksial (anestezioni spinal/epidural) apo punktimi spinal/epidural, pacientët e trajtuar me agjentë antitrombotikë për parandalimin e komplikimeve tromboembolike janë të rrezikuar

ZENTIVA

nga zhvillimi i hematomës epidurale ose spinale që mund të rezultojë në paralizë afatgjatë apo të përhershme.

Rreziku mund të shtohet nga:

- përdorimi postoperativ i kateterëve të vendosur epidural
- përdorimi i njëkohshëm i produkteve medicinale që ndikojnë në hemostazë;
- punkcioni epidural ose spinal traumatik ose i përsëritur

Pacientët dihet të monitorohen shpesh për shenja dhe simptoma të dëmtimit neurologjik (p.sh. mpirje apo plogështi të këmbëve, disfunktion të zorrëve ose të fshikëzës urinare). Nëse vërehet dëmtimi neurologjik, duhet të bëhet diagnoza dhe trajtimi urgjent. Para ndërhyrjes neuraksiale, mjeku duhet të shqyrtojë dobinë potenciale ndaj rrezikut të pacientët e antikoagulluar apo të pacientët të cilët duhet të antikoagullohen për tromboprofilaksë. Nuk ka përvojë klinike me përdorimin e 15 mg ose 20 mg Xanirva në këto gjendje.

Për të reduktuar rrezikun potencial nga gjakderdhja e lidhur me përdorimin e njëkohshëm të Xanirva dhe anestezionit neuraksial (epidural/spinal), anestezionit ose punkcionit spinal, duhet të shqyrtohet profili farmakokinetik i Xanirva . Vendosja apo largimi i kateterit epidural ose punkcioni lumbal bëhet më së miri kur efekti antikoagulant i Xanirva vlerësohet që është i ulët. Por, koha e saktë për arritjen e efektit antikoagulant mjaftueshëm të ulët të secili pacientë, është e panjohur.

Për vendosjen ose largimin e kateterit epidural dhe duke u bazuar në karakteristikat FK, duhet të kalojë 2x gjysmë-kohët, d.m.th të paktën 18 orë të pacientët e rinjtë dhe 26 orë të pacientët e moshuar, që nga administrimi i fundit i Xanirva (shih seksionin 5.2 të SmPC). Pas largimit të kateterit, duhet të kalojnë të paktën 6 orë përpara se të administrohet doza e ardhshme e Xanirva .

Nëse ndodhë punkcioni traumatik, administrimi i Xanirva duhet të shtyhet për 24 orë.

ZENTIVA

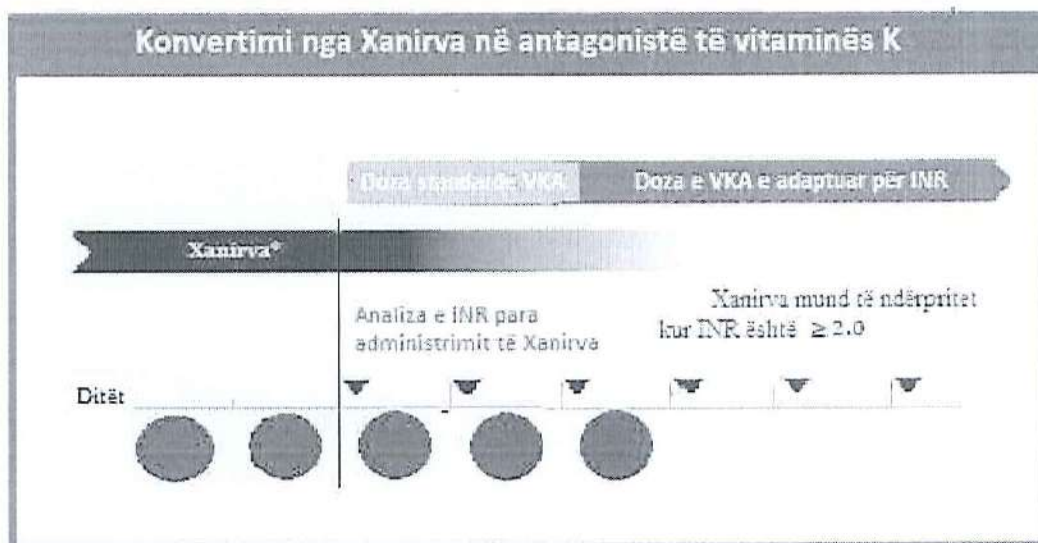
Konvertimi nga antagonistët e vitaminës K (VKA) në Xanirva



Për pacientët e trajtuar për parandalim të sulmit në tru dhe embolisë sistemike, trajtimi me VKA duhet të ndërpritet dhe terapia me Xanirva duhet të fillojë kur $INR \leq 3.0$.

Matja e INR nuk është adekuate për matje të aktivitetit antikoagulant të Xanirva, prandaj nuk duhet të përdoret për këtë qëllim. Trajtimi vetëm me Xanirva nuk kërkon monitorim rutinor të koagulimit.

Konvertimi nga Xanirva në VKA



*Shih rekomandimet e dozimit për dozën ditore të nevojshme

Është e rëndësishme të sigurohet antikoagulimi adekuat krahas minimizimit të rrezikut të gjakderdhjes gjatë ndryshimit të terapisë.

Gjatë konvertimit në VKA, Xanirva dhe VKA duhet të përdoren të dyja deri sa INR të jetë ≥ 2.0 . Për dy ditët e para të periudhës së konvertimit, duhet të përdoret dozimi fillestar standard i VKA duke vazhduar me dozimin e VKA të udhëhequr nga analiza e INR.

Matja e INR nuk është adekuate për matje të aktivitetit antikoagulant të Xanirva. Kur pacientët janë edhe në Xanirva dhe në VKA, interferon duhet të bëhet të nesërmen menjëherë pas dozës së ardhshme të Xanirva (por jo përbrenda 24 orëve të dozës së e parme; para kësaj Xanirva do të ndërveprojë me rezultatet e INR). Pasi të ndërpritet Xanirva, pas 24 orëve vlerat e INR e reflektojnë në mënyrë të besueshme dozimin e VKA.

Konvertimi nga antikoagulantët parenteral në Xanirva

- Pacientët me barna të administruara në mënyrë parenterale të vazhdueshme siç është heparina e pafraksionuar intravenoze: Xanirva duhet të fillojë në kohën e ndërprerjes.
- Pacientët me barna parenterale në skemë të dozimit fiks siç është heparina me peshë molekulare të ulët (LMWH): të ndërpritet bari parenteral dhe të fillohet Xanirva 0 deri në 2 orë para kohës së administrimi të ardhshëm të përcaktuar të barit parenteral.

Konvertimi nga Xanirva në antikoagulantë parenteral

Doza e parë e antikoagulantit parenteral duhet të jepet në kohën në të cilën do të merrej doza e ardhshme e Xanirva.

Kundërindikacionet

Ashtu si të gjithë antikoagulantët, Xanirva mund të shtojë rrezikun e gjakderdhjes. Prandaj Xanirva kundërindikohet te pacientët:

- Me gjakderdhje aktive klinikisht të rëndësishme
- Me lezion ose gjendje nëse konsiderohet faktorë të rëndësishëm rreziku për gjakderdhje të madhe. Këtu mund të bëjnë pjesë ulcerimi gastrointestinal aktual ose i kohës së fundit, prania e neoplazmave maligne në rrezik të lartë për gjakderdhje, lëndimi i kohës së fundit i trurit ose spinal, ndërhyrja kirurgjike e kohës së fundit në tru, spinale ose oftalmike, hemorragjia intrakraniale e kohës së fundit, varicet e ezofagale të njohura ose të dyshimta, malformimet arteriovenoze, aneurizmat vaskular ose anomalitë e mëdha vaskulare intraspinal ose intracerebrale
- Marrja e trajtimit të njëkohshëm me cilindo antikoagulant tjetër p.sh. heparina e pafraksionuar (UFH), LMWH (enoksaparina, dalteparina etj), derivatet e heparinës (fondaparinuksi etj), antikoagulantët oral (varfarina, dabigatran eteksilati, apiksabani etj) përveç në rrethana të kalimit të terapisë në ose prej Xanirva ose kur UFH jepet në doza të nevojshme për të mbajtur të hapur kateterin qendror venoz ose arterial.
- Me sëmundjet hepatike të lidhura me koagulopati dhe rrezik për gjakderdhje klinikisht relevante, përfshirë pacientët me Child-Pugh klasa B dhe C cirrotik.

Xanirva kundërindikohet në gjendjet në vijim:

- Tejndjeshmëri ndaj substancës aktive apo cilitdo nga ekscipientët.
- Gjatë shtatzënisë. Gjatë me potencial riprodhues duhet të shmangin shtatzëninë gjatë trajtimit me Xanirva
- Gjatë gjëdhënies. Duhet të ndërmerret një vendim nëse duhet të ndërpritet gjëdhënia ose të ndërpritet terapia

Popullatat e veçanta

ZENTIVA

Rreziku nga gjakderdhja rritet me kalimin e moshës. Disa nëngrupe të pacientëve janë në rrezik të shtuar nga gjakderdhja dhe duhet të monitorohen me kujdes për shenja dhe simptoma të komplikimeve të gjakderdhjes.

Vendimi për trajtim të këtyre pacientëve duhet të bëhet pas vlerësimit të trajtimit ndaj rrezikut të gjakderdhjes:

- **Pacientët me dëmtim renal:** Shih seksionin "rekomandimet e dozimit" për pacientët me dëmtim renal
- **Pacientët të cilët njëkohësisht marrin produkte medicinale të tjera:**
 - o Përdorimi i Xanirva nuk rekomandohet me antimykotikët azolik sistemik (siç është ketokonazoli, itrakonazoli, vorikonazoli dhe posakonazoli) ose inhibitorët e HIV proteazës (p.sh. ritonaviri)
 - o Duhet pasur kujdes te pacientët të cilët njëkohësisht marrin barna që ndikojnë në hemostazë siç janë BAIJS, acidi acetilsalicilik (ASA), inhibitorët e agregimit të trombociteve ose inhibitorët selektiv të rikapjes së serotoninës (SSRI) dhe inhibitorët e rikapjes së serotoninës norepinefrinës (SNRI)
- **Pacientët me faktorë tjerë të rrezikut hemorragjik:**
- Ashtu si me antitrombotikët tjerë, Xanirva nuk rekomandohet te pacientët me rrezik të shtuar për gjakderdhje siç janë:
 - o çrregullimet kongjenitale ose të fituara të gjakderdhjes
 - o hipertensioni arterial i pakontrolluar i rëndë
 - o sëmundjet gastrointestinale të tjera pa ulcerim aktiv që potencialisht mund të çojnë në komplikime të gjakderdhjes (p.sh. sëmundja inflamatore e zorrëve, ezofagiti, gastriti dhe sëmundja e refluksit gastro-ezofagal)
 - o retinopatia vaskulare
 - o bronkiektaza ose historia e gjakderdhjes pulmonare.
- **Pacientët me valvulë prostetike:**

Siguria dhe efikasiteti i Xanirva nuk është studiuar te pacientët me valvulë prostetike të zemrës; prandaj nuk ka të dhëna të cilat mbështesin që Xanirva ofron antikoagulum adekuat në këtë popullatë të pacientëve. Te këta pacientë nuk rekomandohet trajtimi me Xanirva.

Mbidozimi

Për shkak të mbidozimit të kufizuar, efekti maksimal pa rritje të më tejme të ekspozimit mesatar në plazmë pritet në dozat supratherapeutike prej 50 mg Xanirva dhe më të larta. Në rast të mbidozimit, mund të shqyrtohet përdorimi i karbonit aktiv për reduktim të absorbimit.

Si të menaxhohen komplikimet e gjakderdhjes

Nëse manifestohen komplikimet e gjakderdhjes te pacienti që merr Xanirva, administrimi i ardhshëm i Xanirva duhet të shtyhet ose nëse është e përshtatshme, trajtimi duhet të ndërpritet.

Menaxhimi i individualizuar i gjakderdhjes mund të përfshijë:

ZENTIVA

- Trajtimin simptomatik, siç është kompresioni mekanik, intervenimi kirurgjik, zëvendësimi i lëngjeve dhe mbështetja hemodinamike, produktet e gjakut ose transfuzionit i përbërësve të gjak.
- Për gjakderdhjen jetë-kërcënuese që nuk mund të kontrollohet me masat e mësipërme, duhet të shqyrtohet administrimi i një agjenti specifik prokoagulant kundërshtues, siç është koncentrat i kompleksit të protrombinës (PCC), koncentrat i kompleksit të protrombinës së aktivizuar (APCC) ose faktori rikombinant VIIa (r-FVIIa). Por, aktualisht ka përvojë shumë të kufizuar me përdorimin e këtyre barnave te personat që marrin Xanirva. Për shkak të lidhjes së madhe me proteinat e plazmës, Xanirva nuk pritet të jetë i dializueshëm.

Testi i koagulimit

Xanirva nuk kërkon monitorim rutinor të koagulimit. Por, matja e niveleve të Xanirva mund të jetë e dobishme në situatat e jashtëzakonshme në të cilat njohuria mbi ekspozimin në Xanirva mund të ndihmojë në marrjen e vendimeve klinike, p.sh. mbidozimi dhe ndërhyrja kirurgjike emergjente.

tashmë në treg ka në dispozicion analiza Anti-FXa me kalibruet specifik për Xanirva-(rivaroksabanin) për të matur nivelet e rivaroksabanit. Nëse indikohet klinikisht, statusi hemostatik mund të vlerësohet edhe përmes PT duke e përdorur Neoplastin siç është përshkruar në SmPC.

Analizat e koagulimit në vijim janë rritur: Koha e protrombinës (PT), koha e tromboplastinës pjesërisht të aktivizuar (aPTT) dhe international normalised ratio (INR) të llogaritur për PT. Pasi që INR është zhvilluar për të vlerësuar efektet e VKA në PT, prandaj nuk është e përshtatshme të përdoret INR për të matur aktivitetin e Xanirva. Dozimi ose vendimet e trajtimit nuk duhet të bazohen në rezultatet e INR përveç gjatë kalimit nga Xanirva në VKA siç është përshkruar më sipër.

2. Të rriturit dhe fëmijët/adoleshentët: Trajtimi i DVT dhe PE dhe parandalimi i DVT dhe PE rekurente

Trajtimi i DVT dhe PE dhe parandalimin e DVT dhe PE rekurente te të rriturit dhe fëmijët (nuk rekomandohet për përdorim te pacientët me PE, jo stabil nga ana hemodinamike).

Rekomandimet e dozimit

Të rriturit

Pacientët adult fillimisht trajtohen me 15 mg **dy herë në ditë** për tri javët e para. Ky trajtim fillestar pasohet me 20 mg **një herë në ditë** për periudhën në vazhdim të trajtimit.

Skema e dozimit			
TRAJTIMI FILLESTAR		TRAJTIMI I ZGJATUR	
			
Xanirva 15mg dy herë në ditë  MERRENI ME USHQIM DITA 1 - 21		TRAJTIMI I VAZHDUESHËM Xanirva 20mg Një herë në ditë*  MERRENI ME USHQIM NGA DITA 22	
		Xanirva 10mg një herë në ditë MERRENI ME OSE PA USHQIM Doza e rekomanduar 10	Xanirva 20mg* një herë në ditë MERRENI ME USHQIM <i>Në rast të rrezikut të lartë të rishfaqjes së VTE (p.sh. komorbiditetet e komplikuara ose PE ose DVT rekurente në parandalim të zgjatur me 10 mg një herë në ditë),</i> 
		PAS 6 MUAJVE	

*PACIENTLT me DVT/PE dhe dëmtim renal mund të shqyrtohen për reduktim të dozës.

Kur indikohet parandalimi i zgjatur ose DVT dhe PE rekurente (pas përfundimit të terapisë së paku 6 mujore për DVT ose PE), **doza e rekomanduar është 10 mg një herë në ditë**, te pacientët në të cilët rreziku i DVT ose PE rekurente konsiderohet i lartë, siç janë ata me komorbiditete të komplikuara ose të cilët kanë zhvilluar **DVT ose PE rekurente gjatë parandalimit të zgjatur** me Xanirva 10 mg një herë në ditë, duhet të merret parasysh doza prej Xanirva 20 mg një herë në ditë.

Xanirva 10 mg **NUK** rekomandohet për 6 muajt e parë të trajtimit të DVT ose PE.

ZENTIVA

Fëmijët

Xanirva 15 mg tableta/kapsula, Xanirva 20 mg tableta mund të përdoret për të arritur dozën e duhur të bazuar në peshë.

- Për fëmijët dhe adoleshentët me peshë $\geq$ dhe <50 kg, të përdoret **15 mg** tableta ose kapsula.
- Për fëmijët dhe adoleshentët me peshë ≥ 50 kg, të përdoret **20 mg** tableta.
- Për pacientët me peshë trupore nën 30 kg referojuni Përmbledhjes së karakteristikave të Produktit të produkteve me përmbajtje të rivaroksabanit në formë të granulave për suspension oral.

Trajtimi i tromboembolizmit venoz (VTE) dhe parandalimi i rishfaqjes së VTE te fëmijët dhe adoleshentët e moshës nën 18 vjeçare dhe me peshë më shumë se 50 kg pas të paktën 5 ditëve të trajtimit fillestar antikoagules parenteral.

Pacientët me insuficiencë renale:

Të rriturit

Xanirva duhet të përdoret me kujdes te pacientët me dëmtim renal të rëndë dhe nuk rekomandohet te pacientët me klirens të kreatininës < 15 ml/min. Të dhënat klinike të kufizuara për pacientët me dëmtim renal të rëndë (klirensi i kreatininës 15-29ml/min), indikojnë që përqendrimet e rivaroksabanit në plazmë rriten në mënyrë signifikante. Prandaj, Xanirva duhet të përdoret me kujdes te këta pacientë.

Pacientët me dëmtim renal mesatar (klirensi i kreatininës 30-49ml/min) ose të rëndë (15-29ml/min) të trajtuar për DVT akute, PE akute dhe parandalim të DVT dhe PE rekurente nuk kërkojnë reduktim të dozës.

Por, gjatë fazës së trajtimit të vazhdueshëm, duhet të shqyrtohet reduktimi i dozës nga 20 mg në 15 mg një herë në ditë, nëse rreziku i vlerësuar i pacientit për gjakderdhje e tejkalon rrezikun për DVT dhe PE rekurente. Rekomandimi për përdorim të 15 mg është i bazuar në modelimin FK dhe nuk është studiuar klinikisht. Kur është e nevojshme doza 10 mg një herë në ditë, nuk është e nevojshme përshtatja e dozës nga doza e rekomanduar.

Xanirva duhet të përdoret me kujdes te pacientët me dëmtim renal të cilët njëkohësisht marrin produkte medicinale të tjera të cilat e rrisin përqendrimin e rivaroksabanit në plazmë.

Fëmijët

Nuk është e nevojshme përshtatja e dozës për fëmijët dhe adoleshentët me dëmtim renal të lehtë (shkalla e filtrimit glomerular: $50 \text{ ml} \leq 80 \text{ ml/min/1.73m}^2$), duke u bazuar në të dhënat e të rriturve dhe të dhënat e limituara te pacientët pediatrik.

Xanirva nuk rekomandohet te fëmijët dhe adoleshentët me dëmtim renal mesatar ose të rëndë (shkallë e filtrimit glomerular $< 50 \text{ ml/min/1.73m}^2$) pasi që nuk ka të dhëna klinike në dispozicion.

ZENTIVA

Kohëzgjatja e terapisë:

Kohëzgjatja e terapisë, duhet të individualizohet pas vlerësimit të dobisë nga trajtimin ndaj rrezikut për gjakderdhje. Gjatë periudhës trajtuese rekomandohet mbikëqyrja klinike në përputhje me praktikën e antikoagulimit.

Doza e harruar:

Periudha trajtuese dy herë në ditë:

Nëse harrohet një dozë gjatë fazës trajtuese 15 mg dy herë në ditë (dita 1-21), pacienti duhet ta merr Xanirva menjëherë për të siguruar marrjen prej 30 mg Xanirva në ditë. Në këtë rast mund të merren dy tableta 15 mg përnjëherë. Pacienti mund të vazhdojë me marrjen e rregullt 15 mg dy herë në ditë sipas rekomandimit në ditën në vijim.

Periudha trajtuese një herë në ditë:

Nëse harrohet një dozë gjatë fazës trajtuese një herë në ditë (nga dita 22), pacienti duhet ta merr Xanirva menjëherë dhe të vazhdojë në ditën në vijim me marrjen një herë në ditë sipas rekomandimit. Doza nuk duhet të dyfishohet përbrenda të njëjtës ditë për të kompensuar dozën e harruar.

Marrja orale

Xanirva 15 mg tableta ose kapsula dhe 20 mg tableta ose kapsula **duhet të merren me ushqim**. Marrja e këtyre dozave në të njëjtën kohë me ushqim e mbështetë absorbimin e nevojshëm të barit, duke siguruar kështu biodisponibilitet oral të lartë.

Për pacientët të cilët nuk janë në gjendje ti gëlltisnin tabletat/kapsulat e plota:

- **tableta** mund të **thyeret** dhe të **përzihet** me ujë apo me pure të mollës menjëherë para përdorimit dhe pastaj të administrohet nga goja.

Pas administrimit të Xanirva 15 mg ose 20 mg film-tabletave të mbështjellura/kapsulave të forta të ndrydhura/tretura, doza duhet të pasohet menjëherë nga ushqimi.

Përmbajtja e derdhur e Xanirva mund të jepet edhe përmes tubit gastrik.

Tableta e ndrydhur Xanirva mund të jepet edhe përmes tubit gastrik pas konfirmimit të vendosjes së duhur të tubit. Tableta e ndrydhur duhet të administrohet në sasi të vogla të ujit përmes tubit gastrik, pas së cilës duhet të shpëlahet me ujë. Pas administrimit të Xanirva 15 mg ose 20 mg film-tabletave të mbështjellura, doza duhet të pasohet menjëherë nga ushqimi enterik.

Menaxhimi perioperativ

Nëse nevojitet ndonjë procedurë invazive apo ndonjë ndërhyrje kirurgjike, Xanirva 15/20mg duhet të ndërpritet të paktën 24 orë para ndërhyrjes, sipas mundësive edhe bazuar në gjykimin klinik të mjekut. Nëse procedura nuk mund të vonohet, shtimi i rrezikut nga gjakderdhja nga Xanirva, duhet të matet ndaj urgjencës për intervenim.

Xanirva duhet të ri fillojë sa më parë që është e mundur pas procedurës invazive ose ndërhyrjes kirurgjike, duke u siguruar që e lejon gjendja klinike dhe që është vendosur hemostaza adekuate sipas përcaktimit nga mjeku trajtues.

Anestezioni ose punkcioni spinal/epidural

Kur aplikohet anestezioni neuraksial (anestezioni spinal/epidural) apo punktimi spinal/epidural, pacientët e trajtuar me agjentë antitrombotikë janë të rrezikuar nga zhvillimi i hematomës epidurale ose spinale që mund të rezultojë në paralizë afatgjatë apo të përhershme.

Rreziku mund të shtohet nga:

- përdorimi postoperativ i kateterëve të vendosur epidural
- përdorimi i njëkohshëm i produkteve medicinale që ndikojnë në hemostazë;
- punkcioni epidural ose spinal traumatik ose i përsëritur

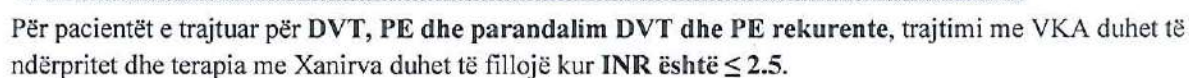
Pacientët dihet të monitorohen shpesh për shenja dhe simptoma të dëmtimit neurologjik (p.sh. mpirje apo plogështi të këmbëve, disfunktion të zorrëve ose të fshikëzës urinare). Nëse vërehet dëmtimi neurologjik, duhet të bëhet diagnoza dhe trajtimi urgjent. Para ndërhyrjes neuraksiale, mjeku duhet të shqyrtojë dobinë potenciale ndaj rrezikut të pacientët e antikoaguluar apo të pacientët të cilët duhet të antikoaguloen për tromboprofilaksë. Nuk ka përvojë klinike me përdorimin e 15 mg ose 20 mg Xanirva në këto gjendje.

Për të reduktuar rrezikun potencial nga gjakderdhja e lidhur me përdorimin e njëkohshëm të Xanirva dhe anestezionit neuraksial (epidural/spinal), anestezionit ose punkcionit spinal, duhet të shqyrtohet profili farmakokinetik i Xanirva . Vendosja apo largimi i kateterit epidural ose punkcioni lumbal bëhet më së miri kur efekti antikoagulant i Xanirva vlerësohet që është i ulët. Por, koha e saktë për arritjen e efektit antikoagulant mjaftueshëm të ulët të secili pacientë, është e panjohur dhe duhet matet ndaj urgjencës për procedurë . Për vendosjen/largimin e kateterit epidural dhe duke u bazuar në karakteristikat FK, duhet të kalojë 2x gjysmë-kohët, d.m.th të paktën 18 orë te pacientët adult të rinjtë dhe 26 orë te pacientët e moshuar, që nga administrimi i fundit i Xanirva (shih seksionin 5.2 të SmPC). Pas largimit të kateterit, duhet të kalojnë të paktën 6 orë përpara se të administrohet doza e ardhshme e Xanirva .

Nëse ndodhë punkcioni traumatik, administrimi i Xanirva duhet të shtyhet për 24 orë.

Nuk ka të dhëna në dispozicion rreth vendosjes ose largimit të kateterit neuraksial te fëmijët derisa janë duke marrë Xanirva. Të ndërpritet Xanirva dhe të shqyrtohet ndonjë antikoagulant me veprim të shkurtër.

Konvertimi nga antagonistët e vitaminës K në Xanirva



Konvertimi nga Xanirva në VKA

Konvertimi nga Xanirva në antagonistë të vitaminës K

Doza standarde VKA

Doza e VKA e adaptuar për INR

Xanirva

Analiza e INR para administrimit të Xanirva

Xanirva mund të ndërpritet kur INR është ≥ 2.0

Ditët

Gjatë konvertimit në VKA, Xanirva dhe VKA duhet të përdoren të dyja deri sa **INR të jetë ≥ 2.0** . Për dy ditët e para të periudhës së konvertimit, duhet të përdoret dozimi fillestar standard i VKA duke vazhduar me dozimin e VKA të udhëhequr nga analiza e INR.

Matja e INR nuk është adekuate për matje të aktivitetit antikoagulant të Xanirva. Kur pacientët janë edhe në Xanirva dhe në VKA, interferon duhet të bëhet të nesërmen menjëherë pas dozës së ardhshme të Xanirva (por jo përbrenda 24 orëve të dozës së ë parme; para kësaj Xanirva do të ndërveprojë me rezultatet e INR). Pasi të ndërpritet Xanirva, pas 24 orëve vlerat e INR e reflektojnë në mënyrë të besueshme dozimin e VKA.

Konvertimi nga antikoagulantët parenteral në Xanirva

- Pacientët me barna të administruara në mënyrë parenterale të vazhdueshme siç është heparina e pafraksionuar intravenoze: Xanirva duhet të fillojë në kohën e ndërprerjes.
- Pacientët me barna parenterale në skemë të dozimit fiks siç është heparina me peshë molekulare të ulët (LMWH): të ndërpritet bari parenteral dhe të fillohet Xanirva 0 deri në 2 orë para kohës së administrimi të ardhshëm të përcaktuar të barit parenteral.

Konvertimi nga Xanirva në antikoagulantë parenteral

Doza e parë e antikoagulantit parenteral duhet të jepen në kohën në të cilën do të merrej doza e ardhshme e Xanirva.

Kundërindikacionet

Ashtu si të gjithë antikoagulantët, Xanirva mund të shtojë rrezikun e gjakderdhjes. Prandaj Xanirva kundërindikohet te pacientët:

- Me gjakderdhje aktive klinikisht signifkante
- Me lezion ose gjendje nëse konsiderohet faktorë signifkant rreziku për gjakderdhje të madhe. Këtu mund të bën pjesë ulcerimi gastrointestinal aktual ose i kohës së fundit, prania e neoplazmave malinje në rrezik të lartë për gjakderdhje, lëndimi i kohës së fundit i trurit ose spinal, ndërhyrja kirurgjike e kohës së fundit në tru, spinale ose oftalmike, hemorragjia intrakraniale e kohës së fundit, varicet ezofagale të njohura ose të dyshimta, malformimet arteriovenoze, aneurizmat vaskular ose anomalitë e mëdha vaskulare intraspinale ose intracerebrale
- Marrja e trajtimit të njëkohshëm me cilindo antikoagulant tjetër p.sh. heparina e pafraksionuar (UFH), LMWH (enoksaparina, dalteparina etj), derivatet e heparinës (fondaparinuksi etj), antikoagulantët oral (varfarina, dabigatran eteksilati, apiksabani etj) përveç në rrethana të kalimit të terapisë në ose prej Xanirva ose kur UFH jepet në doza të nevojshme për të mbajtur të hapur kateterin qendror venoz ose arterial.
- Me sëmundjet hepatike të lidhura me koagulopati dhe rrezik për gjakderdhje klinikisht relevante, përfshirë pacientët me Child-Pugh klasa B dhe C cirrotik.

Xanirva kundërindikohet në gjendjet në vijim:

- Tejndjeshmëri ndaj substancës aktive apo cilitdo nga ekscipientët.
- Gjatë shtatzënisë. Gratë me potencial riprodhues duhet të shmangnin shtatzëninë gjatë trajtimit me Xanirva
- Gjatë gji-dhënies. Duhet të ndërmerret një vendim nëse duhet të ndërpritet gji-dhënia ose të ndërpritet terapia

Popullatat e veçanta

ZENTIVA

Rreziku nga gjakderdhja rritet me kalimin e moshës. Disa nëngrupe të pacientëve janë në rrezik të shtuar nga gjakderdhja dhe duhet të monitorohen me kujdes për shenja dhe simptoma të komplikimeve të gjakderdhjes.

Vendimi për trajtim të këtyre pacientëve duhet të bëhet pas vlerësimit të trajtimit ndaj rrezikut të gjakderdhjes:

- ***Pacientët me dëmtim renal:***

- o Për të rriturit, shih seksionin "rekomandimet e dozimit" për pacientët me dëmtim renal
- o Për fëmijët dhe adoleshentët me peshë më të madhe sesa 30 kg, nuk është e nevojshme përshtatja e dozës për fëmijët dhe adoleshentët me dëmtim renal të lehtë (shkalla e filtrimit glomerular: $50\text{ml} \leq 80\text{ml/min/1.73m}^2$), duke u bazuar në të dhënat e të rriturve dhe të dhënat e limituara të pacientët pediatrik.

Xanirva nuk rekomandohet të fëmijët/adoleshentët me dëmtim renal mesatar ose të rëndë (shkalla e filtrimit glomerular $<50\text{ml/min/1.73m}^2$) pasi që nuk ka të dhëna klinike në dispozicion.

- ***Pacientët të cilët njëkohësisht marrin produkte medicinale të tjera:***

- o Përdorimi i Xanirva nuk rekomandohet me antimykotikët azolik sistemike (siç është ketokonazoli, itrakonazoli, vorikonazoli dhe posakonazoli) ose inhibitorët e HIV proteazës (p.sh. ritonaviri).
- o Duhet pasur kujdes të pacientët të cilët njëkohësisht marrin barna që ndikojnë në hemostazë siç janë BAIJS, acidi acetilsalicilik (ASA), inhibitorët e agregimit të trombociteve ose inhibitorët selektiv të rikapjes së serotoninës (SSRI) dhe inhibitorët e rikapjes së serotoninës norepinefrinës (SNRI).
- o Studimet e ndërveprimit janë kryer vetëm në të rriturit. Nuk njihet gjerësia e ndërveprimeve në popullatën pediatrike. Paralajmërimet e më sipërme duhet të merret parasysh edhe për popullatën pediatrike.

- ***Pacientët me faktorë tjerë të rrezikut hemorragjik:***

- Ashtu si me antitrombotikët tjerë, Xanirva nuk rekomandohet të pacientët me rrezik të shtuar për gjakderdhje siç janë:

- o çrregullimet kongjenitale ose të fituara të gjakderdhjes
- o hipertensioni arterial i pakontrolluar i rëndë
- o sëmundjet gastrointestinale të tjera pa ulcerim aktiv që potencialisht mund të çojnë në komplikime të gjakderdhjes (p.sh. sëmundja inflamatore e zorrëve, ezofagiti, gastriti dhe sëmundja e refluksit gastro-ezofagal)
- o retinopatia vaskulare
- o bronkiektaza ose historia e gjakderdhjes pulmonare.

- ***Pacientët me valvulë prostetike:***

Siguria dhe efikasiteti i Xanirva nuk është studiuar te pacientët me valvulë prostetike të zemrës; prandaj nuk ka të dhëna të cilat mbështesin që Xanirva ofron antikoagulim adekuat në këtë popullatë të pacientëve. Te këta pacientë nuk rekomandohet trajtimi me Xanirva.

Mbidozimi

Për shkak të mbidozimit të kufizuar, efekti maksimal pa rritje të më tejme të ekspozimit mesatar në plazmë pritet në dozat supraterapeutike prej 50 mg Xanirva dhe më të larta në të rriturit; por, nuk ka të dhëna në

ZENTIVA

dispozicion për dozat supratherapeutike të fëmijët. Për të rriturit është në dispozicion në agjent specifik kundërshtues (andeksantet alfa) që antagonizon efektin farmakodinamik të rivaroksabanit, por nuk është vërtetuar te fëmijët (referojuni Përmbledhjes së karakteristikave të Produktit të andeksantet alfa). Në rast të mbidozimit, mund të shqyrtohet përdorimi i karbonit aktiv për reduktim të absorbimit.

Si të menaxhohen komplikimet e gjakderdhjes

Nëse manifestohen komplikimet e gjakderdhjes te pacienti që merr Xanirva, administrimi i ardhshëm i Xanirva duhet të shtyhet ose nëse është e përshtatshme, trajtimi duhet të ndërpritet.

Menaxhimi i individualizuar i gjakderdhjes mund të përfshijë:

- Trajtimin simptomatik, siç është kompresioni mekanik, intervenimi kirurgjik, zëvendësimi i lëngjeve dhe mbështetja hemodinamike, produktet e gjakut ose transfuzionit i përbërësve të gjak.
- Nëse gjakderdhja nuk mund të kontrollohet me masat e mësipërme, duhet të shqyrtohet qoftë administrimi i një agjenti specifik kundërshtues inhibitor Xa (andeksant alfa) ose i një agjenti prokoagulant kundërshtues, siç është koncentrat i kompleksit të protroimbinës (PCC), koncentrat i kompleksit të protrombinës së aktivizuar (APCC) ose faktori rikombinant VIIa (r-FVIIa). Por, aktualisht ka përvojë shumë të kufizuar me përdorimin e këtyre produkteve medicinale të rriturit dhe fëmijët që marrin Xanirva. Për shkak të lidhjes së madhe me proteinat e plazmës, Xanirva nuk pritet të jetë i dializueshëm.

Testi i koagulimit

Xanirva nuk kërkon monitorim rutinor të koagulimit. Por, matja e niveleve të Xanirva mund të jetë e dobishme në situatat e jashtëzakonshme në të cilat njohuria mbi ekspozimin në Xanirva mund të ndihmojë në marrjen e vendimeve klinike, p.sh. mbidozimi dhe ndërhyrja kirurgjike emergjente.

tashmë në treg ka në dispozicion analiza Anti-FXa me kalibruet specifik për Xanirva-(rivaroksabanin) për të matur nivelet e rivaroksabanit. Nëse indikohet klinikisht, statusi hemostatik mund të vlerësohet edhe përmes PT duke e përdorur Neoplastin siç është përshkruar në SmPC.

Analizat e koagulimit në vijim janë rritur: Koha e protrombinës (PT), koha e tromboplastinës pjesërisht të aktivizuar (aPTT) dhe international normalised ratio (INR) të llogaritur për PT. Pasi që INR është zhvilluar për të vlerësuar efektet e VKA në PT, prandaj nuk është e përshtatshme të përdoret INR për të matur aktivitetin e Xanirva. Dozimi ose vendimet e trajtimit nuk duhet të bazohen në rezultatet e INR përveç gjatë kalimit nga Xanirva në VKA siç është përshkruar më sipër.

3. Të rriturit: Parandalimi i VTE te pacientët adult të cilët i janë nënshtruar ndërhyrjes kirurgjike elektive të zëvendësimit të kërdhokullës ose gjurit

Rekomandimet e dozimit

Doza e rekomanduar është 10 mg Xanirva e marrë **një herë në ditë**. Doza fillestare duhet të merret 6 deri në 10 orë pas ndërhyrjes kirurgjike, me kusht që është arritur hemostaza.

Skema e dozimit	
Kohëzgjatja individuale e trajtimit	
Xanirva 10 mg një herë në ditë*	
10	Të merret me ose pa ushqim

Pacientët me insuficiencë renale:

Xanirva duhet të përdoret me kujdes te pacientët me dëmtim renal të rëndë (klirensi i kreatininës 15-29ml/min). Përdorimi nuk rekomandohet te pacientët me klirens të kreatininës < 15 ml/min (shih SmPC seksionet 4.2 dhe 5.2).

Pacientët me dëmtim renal të lehtë (klirensi i kreatininës 50-80ml/min) ose mesatar (klirensi i kreatininës 30-49ml/min) të trajtuar për parandalim të VTE te pacientët adult të cilët i nënshtrohen ndërhyrjes kirurgjike elektive për zëvendësim të kërdhokullës ose të gjurit, nuk kërkojnë reduktim të dozës.

Te pacientët me dëmtim renal mesatar (klirensi i kreatininës 30-49ml/min) të cilët njëkohësisht marrin produkte medicinale të tjera të cilat e rrisin përqendrimin e rivaroksabanit në plazmë, Xanirva duhet të përdoret me kujdes.

Kohëzgjatja e terapisë:

Kohëzgjatje e trajtimit varet nga rreziku individual i i pacientit për tromboembolizëm venoz që përcaktohet nga lloji i ndërhyrjes kirurgjike ortopedike.

- Për pacientët të cilët i nënshtrohet ndërhyrjes kirurgjike të madhe të kërdhokullës, kohëzgjatja e rekomanduar e trajtimit është 5 javë.
- Për pacientët të cilët i nënshtrohet ndërhyrjes kirurgjike të madhe të gjurit, kohëzgjatja e rekomanduar e trajtimit është 5 javë.

ZENTIVA

Doza e harruar:

Nëse harrohet një dozë, pacienti duhet ta merr Xanirva menjëherë dhe të vazhdojë në ditën në vijim me marrjen një herë në ditë si më parë. Doza nuk duhet të dyfishohet përbrenda të njëjtës ditë për të kompensuar dozën e harruar.

Marrja orale

Xanirva 10 mg tableta ose kapsula mund të merren me ose pa ushqim.

Për pacientët të cilët nuk janë në gjendje ti gëlltisnin tabletat/kapsulat e plotë:

- **tableta** mund të **thyeret** dhe të **përzihet** me ujë apo me pure të mollës menjëherë para përdorimit dhe pastaj të administrohet nga goja.

Përmbajtja e derdhur e Xanirva mund të jepet edhe përmes tubit gastrik.

Tableta e ndrydhur Xanirva mund të jepet edhe përmes tubit gastrik pas konfirmimit të vendosjes së duhur të tubit. Tableta e ndrydhur duhet të administrohet në sasi të vogla të ujit përmes tubit gastrik, pas së cilës duhet të shpëlahet me ujë. Pas administrimit të Xanirva 15 mg ose 20 mg film-tabletave të mbështjellura, doza duhet të pasohet menjëherë nga ushqimi enterik.

Menaxhimi perioperativ

Nëse nevojitet ndonjë procedurë invazive apo ndonjë ndërhyrje kirurgjike, Xanirva 10mg duhet të ndërpritet të paktën 24 orë para ndërhyrjes, sipas mundësive edhe bazuar në gjykimin klinik të mjekut. Nëse procedura nuk mund të vonohet, shtimi i rrezikut nga gjakderdhja nga Xanirva, duhet të matet ndaj urgjencës për ndërvenim.

Xanirva duhet të ri fillojë sa më parë që është e mundur pas procedurës invazive ose ndërhyrjes kirurgjike, duke u siguruar që e lejon gjendja klinike dhe që është vendosur hemostaza adekuate sipas përcaktimit nga mjeku trajtues.

Anestezioni ose punkcioni spinal/epidural

Kur aplikohet anestezioni neuraksial (anestezioni spinal/epidural) apo punktimi spinal/epidural, pacientët e trajtuar me agjentë antitrombotikë për parandalimin e komplikimeve tromboembolike janë të rrezikuar nga zhvillimi i hematomës epidurale ose spinale që mund të rezultojë në paralizë afatgjatë apo të përhershme.

Rreziku mund të shtohet nga:

- përdorimi postoperativ i kateterëve të vendosur epidural
- përdorimi i njëkohshëm i produkteve medicinale që ndikojnë në hemostazë;
- punkcioni epidural ose spinal traumatik ose i përsëritur

Pacientët dihet të monitorohen shpesh për shenja dhe simptoma të dëmtimit neurologjik (p.sh. mpirje apo plogështi të këmbëve, disfunktion të zorrëve ose të fshikëzës urinare). Nëse vërehet dëmtimi neurologjik, duhet të bëhet diagnoza dhe trajtimi urgjent. Para ndërhyrjes neuraksiale, mjeku duhet të shqyrtojë dobinë

ZENTIVA

potenciale ndaj rrezikut të pacientët e antikoaguluar apo të pacientët të cilët duhet të antikoagulohen për tromboprofilaksë.

Për të reduktuar rrezikun potencial nga gjakderdhja e lidhur me përdorimin e njëkohshëm të Xanirva dhe anestezionit neuraksial (epidural/spinal), anestezionit ose punkSIONIT spinal, duhet të shqyrtohet profili farmakokinetik i Xanirva. Vendosja apo largimi i kateterit epidural ose punkSIONI lumbal bëhet më së miri kur efekti antikoagulant i Xanirva vlerësohet që është i ulët. Por, koha e saktë për arrijtjen e efektit antikoagulant mjaftueshëm të ulët të secili pacientë, është e panjohur.

Për vendosjen/largimin e kateterit epidural dhe duke u bazuar në karakteristikat FK të përgjithshme së paku 2x gjysmë-koha, d.m.th duhet të kalojnë së paku 18 orë që nga administrimi i fundit i Xanirva para largimit të kateterit epidural (shih seksionin 5.2 të SmPC). Pas largimit të kateterit, duhet të kalojnë të paktën 6 orë përpara se të administrohet doza e ardhshme e Xanirva.

Nëse ndodhë punkSIONI traumatik, administrimi i Xanirva duhet të shtyhet për 24 orë.

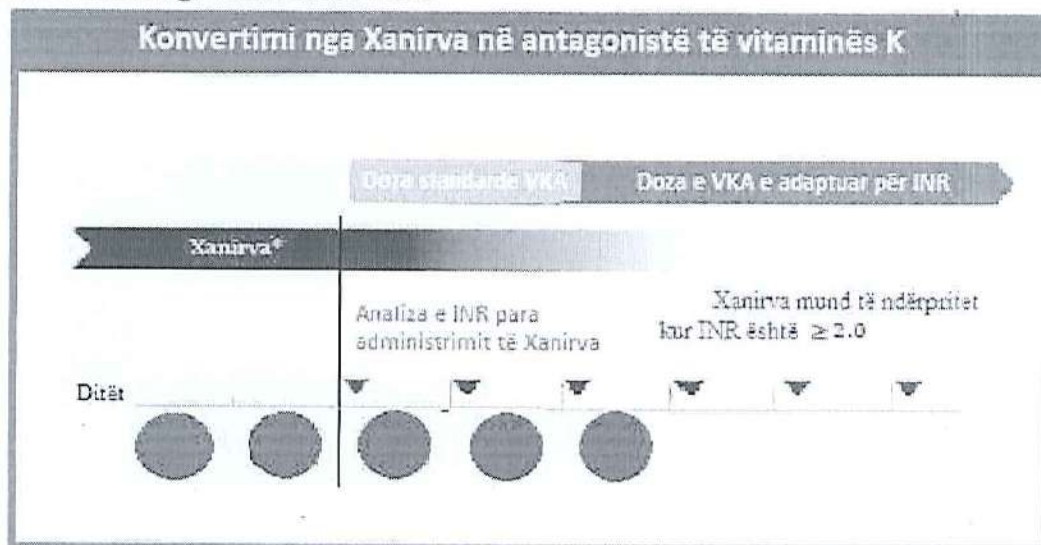
Konvertimi nga antagonistët e vitaminës K në Xanirva



Për pacientët e trajtuar për **DVT, PE dhe parandalim DVT dhe PE rekurente**, trajtimi me VKA duhet të ndërpritet dhe terapia me Xanirva duhet të fillojë kur **INR është ≤ 2.5** .

Matja e INR nuk është adekuate për matje të aktivitetit antikoagulant të Xanirva, prandaj nuk duhet të përdoret për këtë qëllim. Trajtimi vetëm me Xanirva nuk kërkon monitorim rutinor të koagulimit.

Konvertimi nga Xanirva në VKA



*Shih rekomandimet e dozimit për dozën ditore të nevojshme

Është e rëndësishme të sigurohet antikoagulimi adekuat krahas minimizimit të rrezikut të gjakderdhjes gjatë ndryshimit të terapisë.

Gjatë konvertimit në VKA, Xanirva dhe VKA duhet të përdoren të dyja deri sa **INR të jetë ≥ 2.0** . Për dy ditët e para të periudhës së konvertimit, duhet të përdoret dozimi fillestar standard i VKA duke vazhduar me dozimin e VKA të udhëhequr nga analiza e INR.

Matja e INR nuk është adekuate për matje të aktivitetit antikoagulant të Xanirva. Kur pacientët janë edhe në Xanirva dhe në VKA, interferon duhet të bëhet të nesërmen menjëherë pas dozës së ardhshme të Xanirva (por jo përbrenda 24 orëve të dozës së e parme; para kësaj Xanirva do të ndërveprojë me rezultatet e INR). Pasi të ndërpritet Xanirva, pas 24 orëve vlerat e INR e reflektojnë në mënyrë të besueshme dozimin e VKA.

Konvertimi nga antikoagulantët parenteral në Xanirva

- Pacientët me barna të administruara në mënyrë parenterale të vazhdueshme siç është heparina e pafractionuar intravenoze: Xanirva duhet të fillojë në kohën e ndërprerjes.
- Pacientët me barna parenterale në skemë të dozimit fiks siç është heparina me peshë molekulare të ulët (LMWH): të ndërpritet bari parenteral dhe të fillohet Xanirva 0 deri në 2 orë para kohës së administrimit të ardhshëm të përcaktuar të barit parenteral.

Konvertimi nga Xanirva në antikoagulantë parenteral

Doza e parë e antikoagulantit parenteral duhet të jepen në kohën në të cilën do të merrej doza e ardhshme e Xanirva.

Kundërindikacionet

Ashtu si të gjithë antikoagulantët, Xanirva mund të shtojë rrezikun e gjakderdhjes. Prandaj Xanirva kundërindikohet te pacientët:

- Me gjakderdhje aktive klinikisht signifkante
- Me lezion ose gjendje nëse konsiderohet faktorë signifkant rreziku për gjakderdhje të madhe. Këtu mund të bën pjesë ulcerimi gastrointestinal aktual ose i kohës së fundit, prania e neoplazmave malinjë në rrezik të lartë për gjakderdhje, lëndimi i kohës së fundit i trurit ose spinal, ndërhyrja kirurgjike e kohës së fundit në tru, spinale ose oftalmike, hemorragjia intrakraniale e kohës së fundit, varëçet ezofagale të njohura ose të dyshimta, malformimet arteriovenoze, aneurizmat vaskular ose anomalitë e mëdha vaskulare intraspinale ose intracerebrale
- Marrja e trajtimit të njëkohshëm me cilindo antikoagulant tjetër p.sh. heparina e pafractionuar (UFH), LMWH (enoksaparina, dalteparina etj), derivatet e heparinës (fondaparinuxi etj), antikoagulantët oral (varfarina, dabigatran eteksilati, apiksabani etj) përveç në rrethana të kalimit të terapisë në ose prej Xanirva ose kur UFH jepet në doza të nevojshme për të mbajtur të hapur kateterin qendror venoz ose arterial.
- Me sëmundjet hepatike të lidhura me koagulopati dhe rrezik për gjakderdhje klinikisht relevante, përfshirë pacientët me Child-Pugh klasa B dhe C cirrotik.

Xanirva kundërindikohet në gjendjet në vijim:

- Tejndjeshmëri ndaj substancës aktive apo cilitdo nga ekscipientët.
- Gjatë shtatzënisë. Gratë me potencial riprodhues duhet të shmangnin shtatzëninë gjatë trajtimit me Xanirva
- Gjatë gji-dhënies. Duhet të ndërmerret një vendim nëse duhet të ndërpritet gji-dhënia ose të ndërpritet terapia

Popullatat e veçanta

Rreziku nga gjakderdhja rritet me kalimin e moshës. Disa nëngrupe të pacientëve janë në rrezik të shtuar nga gjakderdhja dhe duhet të monitorohen me kujdes për shenja dhe simptoma të komplikimeve të gjakderdhjes. Te pacientët të marrin , duhet të kalojnë për parandalimin e VTE pas ndërhyrjes kirurgjike elektive të zëvendësimit të kërdhokullës ose të gjurit, kjo mund të bëhet përmes ekzaminimit fizik të rregullt të pacientëve, monitorimit nga afër të drenazhit të plagës kirurgjike dhe matjes periodike të hemoglobinës. Çfarëdo rënie e pashpjegueshme e hemoglobinës ose shtypjes së gjakut duhet të çojë në kërkim të vendit të gjakderdhjes.

Vendimi për trajtim të këtyre pacientëve duhet të bëhet pas vlerësimit të trajtimit ndaj rrezikut të gjakderdhjes:

- **Pacientët me dëmtim renal:**
 - o shih seksionin "rekmandimet e dozimit" për pacientët me dëmtim renal
- **Pacientët të cilët njëkohësisht marrin produkte medicinale të tjera:**
 - o Përdorimi i Xanirva nuk rekomandohet me antimykotikët azolik sistemike (siç është ketokonazoli, itrakonazoli, vorikonazoli dhe posakonazoli) ose inhibitorët e HIV proteazës (p.sh. ritonaviri).
 - o Duhet pasur kujdes te pacientët të cilët njëkohësisht marrin barna që ndikojnë në hemostazë siç janë BAIJS, acidi acetilsalicilik (ASA), inhibitorët e agregimit të

ZENTIVA

trombociteve ose inhibitorët selektiv të rikapjes së serotoninës (SSRI) dhe inhibitorët e rikapjes së serotoninës norepinefrinës (SNRI).

- **Pacientët me faktorë tjerë të rrezikut hemorragjik:**
- Ashtu si me antitrombotikët tjerë, Xanirva nuk rekomandohet te pacientët me rrezik të shtuar për gjakderdhje siç janë:
 - o çrregullimet kongjenitale ose të fituara të gjakderdhjes
 - o hipertensioni arterial i pakontrolluar i rëndë
 - o sëmundjet gastrointestinale të tjera pa ulcerim aktiv që potencialisht mund të çojnë në komplikime të gjakderdhjes (p.sh. sëmundja inflamatore e zorrëve, ezofagiti, gastriti dhe sëmundja e refluksit gastro-ezofagal)
 - o retinopatia vaskulare
 - o bronkiektaza ose historia e gjakderdhjes pulmonare.
- **Pacientët me valvulë prostetike:**
Siguria dhe efikasiteti i Xanirva nuk është studiuar te pacientët me valvulë prostetike të zemrës; prandaj nuk ka të dhëna të cilat mbështesin që Xanirva ofron antikoagulum adekuat në këtë popullatë të pacientëve. Te këta pacientë nuk rekomandohet trajtimi me Xanirva.

Mbidozimi

Për shkak të mbidozimit të kufizuar, efekti maksimal pa rritje të më tejme të ekspozimit mesatar në plazmë pritet në dozat supratherapeutike prej 50 mg Xanirva dhe më të larta. Në rast të mbidozimit, mund të shqyrtohet përdorimi i karbonit aktiv për reduktim të absorbimit.

Si të menaxhohen komplikimet e gjakderdhjes

Nëse manifestohen komplikimet e gjakderdhjes te pacienti që merr Xanirva, administrimi i ardhshëm i Xanirva duhet të shtyhet ose nëse është e përshtatshme, trajtimi duhet të ndërpritet.

Menaxhimi i individualizuar i gjakderdhjes mund të përfshijë:

- Trajtimin simptomatik, siç është kompresioni mekanik, intervenimi kirurgjik, zëvendësimi i lëngjeve dhe mbështetja hemodinamike, produktet e gjakut ose transfuzionit i përbërësve të gjak.
- Nëse gjakderdhja nuk mund të kontrollohet me masat e mësipërme, duhet të shqyrtohet qoftë administrimi i një agjenti specifik kundërshtues inhibitor Xa (andeksant alfa) ose i një agjenti prokoagulant kundërshtues, siç është koncentrat i kompleksit të protroimbinës (PCC), koncentrat i kompleksit të protrombinës së aktivizuar (APCC) ose faktori rikombinant VIIa (r-FVIIa). Por, aktualisht ka përvojë shumë të kufizuar me përdorimin e këtyre produkteve medicinale të rriturit dhe fëmijët që marrin Xanirva. Për shkak të lidhjes së madhe me proteinat e plazmës, Xanirva nuk pritet të jetë i dializueshëm.
-

Testi i koagulimit

Xanirva nuk kërkon monitorim rutinor të koagulimit. Por, matja e niveleve të Xanirva mund të jetë e dobishme në situatat e jashtëzakonshme në të cilat njohuria mbi ekspozimin në Xanirva mund të ndihmojë në marrjen e vendimeve klinike, p.sh. mbidozimi dhe ndërhyrja kirurgjike emergjente.

tashmë në treg ka në dispozicion analiza Anti-FXa me kalibruer specifik për Xanirva-(rivaroksabanin) për të matur nivelet e rivaroksabanit. Nëse indikohet klinikisht, statusi hemostatik mund të vlerësohet edhe përmes PT duke e përdorur Neoplastin siç është përshkruar në SmPC.

Analizat e koagulimit në vijim janë rritur: Koha e protrombinës (PT), koha e tromboplastinës pjesërisht të aktivizuar (aPTT) dhe international normalised ratio (INR) të llogaritur për PT. Pasi që INR është zhvilluar për të vlerësuar efektet e VKA në PT, prandaj nuk është e përshtatshme të përdoret INR për të matur aktivitetin e Xanirva. Dozimi ose vendimet e trajtimit nuk duhet të bazohen në rezultatet e INR përveç gjatë kalimit nga Xanirva në VKA siç është përshkruar më sipër.

4. Të rriturit: Përdorimi te sëmundja e arterieve koronare (CAD) dhe sëmundja e arterieve periferike (PAD)

Parandalimi i ngjarjeve aterotrombotike te pacientët adult me sëmundje koronare të zemrës (CAD - nga angl. coronary artery disease) ose me sëmundje simptomatike të arterive periferike (PAD) në rrezik të lartë nga ngjarjet iskemike.

Rekomandimet e dozimit

Pacientët të cilët marrin Xanirva 2.5mg dy herë në ditë duhet të marrin edhe dozën ditore prej 75-100 mg acid acetilsalicilik (ASA).

Skema e dozimit	
Kohëzgjatja individuale e trajtimit*	
Xanirva 2.5 mg dy herë në ditë*	
	Të merret me ose pa ushqim

*shih rekomandimet e dozimit për dozën ditore të nevojshme

Siguria dhe efikasiteti i Xanirva 2.5mg dy herë në ditë në kombinim me ASA plus klopidoqrel/tiklopidinë është studiuar vetëm te pacientët me ACS të kohës së fundit (shih më poshtë).

Terapia antitrombotike e dyfishtë nuk është studiuar në kombinim me Xanirva 2.5mg dy herë në ditë te pacientët me CAD dhe/ose PAD.

Pacientët me insuficiencë renale:

Nuk kërkohet përshtatja e dozës te pacientët me dëmtim renal të lehtë (klirensi i kreatinës ≥ 50 -80ml/min) ose dëmtim renal mesatar (klirensi i kreatinës 30-49ml/min). Xanirva duhet të përdoret me kujdes te pacientët me dëmtim renal të rëndë (CrCl 15-29ml/min) dhe nuk rekomandohet te pacientët me CrCl < 15 ml/min.

Te pacientët me dëmtim renal mesatar (CrCl 30-49ml/min) të cilët njëkohësisht marrin produkte medicinale të tjera të cilat e rrisin përqendrimin e rivaroksabanit në plazmë, Xanirva duhet të përdoret me kujdes.

Kohëzgjatja e terapisë:

Kohëzgjatja e trajtimit duhet të përcaktohet për secilin pacientë individual duke u bazuar në vlerësimet e rregullta dhe duhet të konsiderojë rrezikun për ngjarje trombotike ndaj rreziqeve për gjakderdhje.

Doza e harruar:

Nëse harrohet një dozë, pacienti duhet të vazhdojë me dozën e rregullt Xanirva 2.5mg sipas rekomandimit në kohën e ardhshme të përcaktuar. Doza nuk duhet të dyfishohet për të kompensuar dozën e harruar.

Marrja orale

Xanirva 2.5 mg tableta ose kapsula mund të merren me ose pa ushqim.

Për pacientët të cilët nuk janë në gjendje ti gëlltisnin tabletat/kapsulat e plotë:

- **tableta** mund të **thyeret** dhe të **përzihet** me ujë apo me pure të mollës menjëherë para përdorimit dhe pastaj të administrohet nga goja.

Përmbajtja e derdhur e Xanirva mund të jepet edhe përmes tubit gastrik.

Tableta e ndrydhur Xanirva mund të jepet edhe përmes tubit gastrik pas konfirmimit të vendosjes së duhur të tubit. Tableta e ndrydhur duhet të administrohet në sasi të vogla të ujit përmes tubit gastrik, pas së cilës duhet të shpëlahet me ujë. Pas administrimit të Xanirva 15 mg ose 20 mg film-tabletave të mbështjellura, doza duhet të pasohet menjëherë nga ushqimi enterik.

Menaxhimi perioperativ

Nëse nevojitet ndonjë procedurë invazive apo ndonjë ndërhyrje kirurgjike, Xanirva 2.5 mg duhet të ndërpritet të paktën 12 orë para ndërhyrjes, sipas mundësive edhe bazuar në gjykimin klinik të mjekut. Nëse procedura nuk mund të vonohet, shtimi i rrezikut nga gjakderdhja nga Xanirva, duhet të matet ndaj urgjencës për ndërvenim.

Xanirva duhet të rifillojë sa më parë që është e mundur pas procedurës invazive ose ndërhyrjes kirurgjike, duke u siguruar që e lejon gjendja klinike dhe që është vendosur hemostaza adekuate sipas përcaktimit nga mjeku trajtues.

Anestezioni ose punkcioni spinal/epidural

Kur aplikohet anestezioni neuraksial (anestezioni spinal/epidural) apo punktimi spinal/epidural, pacientët e trajtuar me agjentë antitrombotikë për parandalimin e komplikimeve tromboembolike janë të rrezikuar nga zhvillimi i hematomës epidurale ose spinale që mund të rezultojë në paralizë afatgjatë apo të përhershme.

Rreziku mund të shtohet nga:

- përdorimi postoperativ i kateterëve të vendosur epidural
- përdorimi i njëkohshëm i produkteve medicinale që ndikojnë në hemostazë;
- punkcioni epidural ose spinal traumatik ose i përsëritur

Pacientët dihet të monitorohen shpesh për shenja dhe simptoma të dëmtimit neurologjik (p.sh. mpirje apo plogështi të këmbëve, disfunksion të zorrëve ose të fshikëzës urinare). Nëse vërehet dëmtimi neurologjik, duhet të bëhet diagnoza dhe trajtimi urgjent. Para ndërhyrjes neuraksiale, mjeku duhet të shqyrtojë dobinë potenciale ndaj rrezikut të pacientët e antikoagulluar apo të pacientët të cilët duhet të antikoagullohen për tromboprofilaksë.

Nuk ka përvojë klinike me përdorimin e 2.5 mg Xanirva vetëm me ASA ose me ASA plus klopidoqrel ose tiklopidinë në këto situata. Për të reduktuar rrezikun potencial nga gjakderdhja e lidhur me përdorimin e njëkohshëm të Xanirva dhe anestezionit neuraksial (epidural/spinal), anestezionit ose punkcioni spinal, duhet të shqyrtohet profili farmakokinetik i Xanirva . Vendosja apo largimi i kateterit epidural ose punkcioni lumbal bëhet më së miri kur efekti antikoagulant i Xanirva vlerësohet që është i ulët. Por, koha

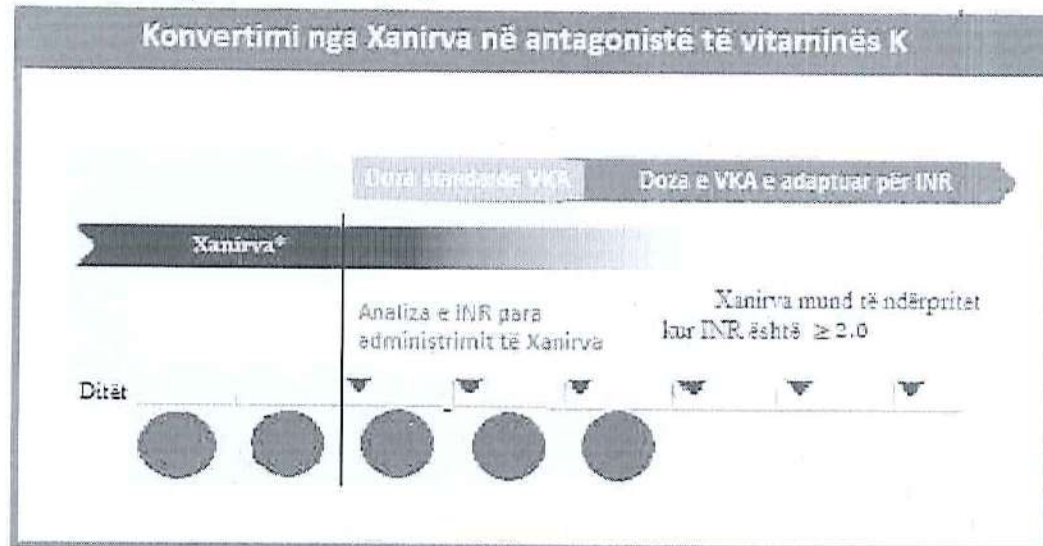
ZENTIVA

e saktë për arritjen e efektit antikoagulant mjaftueshëm të ulët te secili pacientë, është e panjohur. Inhibitorët e agregimit të trombociteve duhet të ndërpritet sipas sugjerimit të informatave përshkruese të prodhuesit.

Konvertimi nga antagonistët e vitaminës K në Xanirva

Matja e INR nuk është adekuate për matje të aktivitetit antikoagulant të Xanirva, prandaj nuk duhet të përdoret për këtë qëllim. Trajtimi vetëm me Xanirva nuk kërkon monitorim rutinor të koagulimit.

Konvertimi nga Xanirva në VKA



*Shih rekomandimet e dozimit për dozën ditore të nevojshme

Është e rëndësishme të sigurohet antikoagulimi adekuat krahas minimizimit të rrezikut të gjakderdhjes gjatë ndryshimit të terapisë.

Gjatë konvertimit në VKA, Xanirva dhe VKA duhet të përdoren të dyja deri sa INR të jetë ≥ 2.0 . Për dy ditët e para të periudhës së konvertimit, duhet të përdoret dozimi fillestar standard i VKA duke vazhduar me dozimin e VKA të udhëhequr nga analiza e INR.

Matja e INR nuk është adekuate për matje të aktivitetit antikoagulant të Xanirva. Kur pacientët janë edhe në Xanirva dhe në VKA, interferon duhet të bëhet të nesërmen menjëherë pas dozës së ardhshme të Xanirva (por jo përbrenda 24 orëve të dozës së ë parme; para kësaj Xanirva do të ndërveprojë me rezultatet e INR). Pasi të ndërpritet Xanirva, pas 24 orëve vlerat e INR e reflektojnë në mënyrë të besueshme dozimin e VKA.

Konvertimi nga antikoagulantët parenteral në Xanirva

- Pacientët me barna të administruara në mënyrë parenterale të vazhdueshme siç është heparina e pafraksionuar intravenoze: Xanirva duhet të fillojë në kohën e ndërprerjes.
- Pacientët me barna parenterale në skemë të dozimit fiks siç është heparina me peshë molekulare të ulët (LMWH): të ndërpritet bari parenteral dhe të fillohet Xanirva 0 deri në 2 orë para kohës së administrimit të ardhshëm të përcaktuar të barit parenteral.

Konvertimi nga Xanirva në antikoagulantë parenteral

ZENTIVA

Doza e parë e antikoagulantit parenteral duhet të jepet në kohën në të cilën do të merret doza e ardhshme e Xanirva.

Kundërrindikacionet

Ashtu si të gjithë antikoagulantët, Xanirva mund të shtojë rrezikun e gjakderdhjes. Prandaj Xanirva kundërrindikohet te pacientët:

- Me gjakderdhje aktive klinikisht signifikante
- Me lezion ose gjendje nëse konsiderohet faktorë signifikant rreziku për gjakderdhje të madhe. Këtu mund të bën pjesë ulcerimi gastrointestinal aktual ose i kohës së fundit, prania e neoplazmave malinje në rrezik të lartë për gjakderdhje, lëndimi i kohës së fundit i trurit ose spinal, ndërhyrja kirurgjike e kohës së fundit në tru, spinale ose oftalmike, hemorragjia intrakraniale e kohës së fundit, varicet ezofagale të njohura ose të dyshimta, malformimet arteriovenoze, aneurizmat vaskular ose anomalitë e mëdha vaskulare intraspinale ose intracerebrale
- Marrja e trajtimit të njëkohshëm me cilindo antikoagulant tjetër p.sh. heparina e pafraksionuar (UFH), LMWH (enoksaparina, dalteparina etj), derivatet e heparinës (fondaparinuksi etj), antikoagulantët oral (varfarina, dabigatran eteksilati, apiksabani etj) përveç në rrethana të kalimit të terapisë në ose prej Xanirva ose kur UFH jepet në doza të nevojshme për të mbajtur të hapur kateterin qendror venoz ose arterial.
- Me sëmundjet hepatike të lidhura me koagulopati dhe rrezik për gjakderdhje klinikisht relevante, përfshirë pacientët me Child-Pugh klasa B dhe C cirrotik.
- Me ACS të cilët më parë kanë pasur sulm në tru ose sulm iskemik kalimtar (TIA) dhe të cilët janë duke marrë terapi antitrombocitare

Trajtimi i njëkohshëm i CAD/PAD kundërrindikohet edhe me Xanirva 2.5mg dhe ASA te pacientët me sulm në tru të më parëm hemorragjik ose lakunar, ose çfarëdo lloj sulmi në tru përbrenda një muaji.

Xanirva kundërrindikohet në gjendjet në vijim:

- Tejndjeshmëri ndaj substancës aktive apo cilitdo nga eksipientët.
- Gjatë shtatzënisë. Gratë me potencial riprodhues duhet të shmangnin shtatzëninë gjatë trajtimit me Xanirva
- Gjatë gjë-dhënies. Duhet të ndërmerret një vendim nëse duhet të ndërpritet gjë-dhënia ose të ndërpritet terapia

Popullatat e veçanta

Rreziku nga gjakderdhja rritet me kalimin e moshës. Disa nëngrupe të pacientëve janë në rrezik të shtuar nga gjakderdhja dhe duhet të monitorohen me kujdes për shenja dhe simptoma të komplikimeve të gjakderdhjes.

Përdorimi në këta pacientë duhet të matet ndaj përfitimit sa i përket parandalimit të ngjarjeve aterotrombotike. Çfarëdo rënie e pashpjegueshme e hemoglobinës ose shtypjes së gjakut duhet të çojë në kërkim të vendit të gjakderdhjes.

Vendimi për trajtim të këtyre pacientëve duhet të bëhet pas vlerësimit të trajtimit ndaj rrezikut të gjakderdhjes:

ZENTIVA

- **Pacientët me CAD/PAD:**

Te pacientët me ngjarje trombotike akute ose me procedurë vaskulari dhe me nevojë për terapi të dyfishtë antitrombocitare, ndërprerja e Xanirva 2.5mg dy herë në ditë duhet të matet varësisht nga lloji i ngjarjes ose procedurës dhe regjimit antitrombocitar.

- **Pacientët me dëmtim renal:**

shih seksionin "rekomandimet e dozimit" për pacientët me dëmtim renal

- **Pacientët të cilët njëkohësisht marrin produkte medicinale të tjera:**

- o Përdorimi i Xanirva nuk rekomandohet me antimykotikët azolik sistemike (siç është ketokonazoli, itraconazoli, vorikonazoli dhe posakonazoli) ose inhibitorët e HIV proteazës (p.sh. ritonaviri).
- o Duhet pasur kujdes te pacientët të cilët njëkohësisht marrin barna që ndikojnë në hemostazë siç janë BAIJS, acidi acetilsalicilik (ASA), inhibitorët e agregimit të trombociteve ose inhibitorët selektiv të rikapjes së serotoninës (SSRI) dhe inhibitorët e rikapjes së serotoninës norepinefrinës (SNRI).
- o Pacientët të cilët janë duke u trajtuar për CAD ose PAD me Xanirva dhe ASA, duhet të trajtohen njëkohësisht me BAIJS vetëm nëse përfitimi e tejkalon rrezikun për gjakderdhje.

- **Pacientët me faktorë tjerë të rrezikut hemorragjik:**

Ashtu si me antitrombotikët tjerë, Xanirva nuk rekomandohet te pacientët me rrezik të shtuar për gjakderdhje siç janë:

- o çrregullimet kongjenitale ose të fituara të gjakderdhjes
- o hipertensioni arterial i pakontrolluar i rëndë
- o sëmundjet gastrointestinale të tjera pa ulcerim aktiv që potencialisht mund të çojnë në komplikime të gjakderdhjes (p.sh. sëmundja inflamatore e zorrëve, ezofagiti, gastriti dhe sëmundja e refluksit gastro-ezofagal)
- o retinopatia vaskulare
- o bronkiektaza ose historia e gjakderdhjes pulmonare.

- **Pacientët me valvulë prostetike:**

Siguria dhe efikasiteti i Xanirva nuk është studiuar te pacientët me valvulë prostetike të zemrës; prandaj nuk ka të dhëna të cilat mbështesin që Xanirva ofron antikoagulum adekuat në këtë popullatë të pacientëve. Te këta pacientë nuk rekomandohet trajtimi me Xanirva.

- **Xanirva duhet të përdoret me kujdes te pacientët me CAD/PAD:**

Xanirva i bashkadministruar me ASA duhet të përdoret me kujdes te pacientët me CAD/PAD:

- o $\geq$ moshën 75 vjeçare. Raporti përfitim rrezik i trajtimit duhet të vlerësohet individualisht në bazë të rregullt
- o me peshë të ulët (<60kg)
- o te pacientët me CAD me insuficiencë simptomatike të rëndë të zemrës. Të dhënat studimore indikojnë që këta pacientë mund të përfitojnë më pak nga trajtimi me Xanirva. (shih seksionin 5.1 të SmPC për sqarime më të hollësishme)

Mbidozimi

Për shkak të mbidozimit të kufizuar, efekti maksimal pa rritje të më tejme të ekspozimit mesatar në plazmë pritet në dozat supratherapeutike prej 50 mg Xanirva dhe më të larta. Në rast të mbidozimit, mund të shqyrtohet përdorimi i karbonit aktiv për reduktim të absorbimit.

Si të menaxhohen komplikimet e gjakderdhjes

Nëse manifestohen komplikimet e gjakderdhjes te pacienti që merr Xanirva, administrimi i ardhshëm i Xanirva duhet të shtyhet ose nëse është e përshtatshme, trajtimi duhet të ndërpritet.

Menaxhimi i individualizuar i gjakderdhjes mund të përfshijë:

- Trajtimin simptomatik, siç është kompresioni mekanik, intervenimi kirurgjik, zëvendësimi i lëngjeve dhe mbështetja hemodinamike, produktet e gjakut ose transfuzionit i përbërësve të gjak.
- Nëse gjakderdhja nuk mund të kontrollohet me masat e mësipërme, duhet të shqyrtohet qoftë administrimi i një agjenti specifik kundërshtues inhibitor Xa (andeksant alfa) ose i një agjenti prokoagulant kundërshtues, siç është koncentrat i kompleksit të protroimbinës (PCC), koncentrat i kompleksit të protrombinës së aktivizuar (APCC) ose faktori rikombinant VIIa (r-FVIIa). Por, aktualisht ka përvojë shumë të kufizuar me përdorimin e këtyre produkteve medicinale të rriturit dhe fëmijët që marrin Xanirva. Për shkak të lidhjes së madhe me proteinat e plazmës, Xanirva nuk pritet të jetë i dializueshëm.

Testi i koagulimit

Xanirva nuk kërkon monitorim rutinor të koagulimit. Por, matja e niveleve të Xanirva mund të jetë e dobishme në situatat e jashtëzakonshme në të cilat njohuria mbi ekspozimin në Xanirva mund të ndihmojë në marrjen e vendimeve klinike, p.sh. mbidozimi dhe ndërhyrja kirurgjike emergjente.

tashmë në treg ka në dispozicion analiza Anti-FXa me kalibrues specifik për Xanirva-(rivaroksabanin) për të matur nivelet e rivaroksabanit. Nëse indikohet klinikisht, statusi hemostatik mund të vlerësohet edhe përmes PT duke e përdorur Neoplastin siç është përshkruar në SmPC.

Analizat e koagulimit në vijim janë rritur: Koha e protrombinës (PT), koha e tromboplastinës pjesërisht të aktivizuar (aPTT) dhe international normalised ratio (INR) të llogaritur për PT. Pasi që INR është zhvilluar për të vlerësuar efektet e VKA në PT, prandaj nuk është e përshtatshme të përdoret INR për të matur aktivitetin e Xanirva. Dozimi ose vendimet e trajtimit nuk duhet të bazohen në rezultatet e INR përveç gjatë kalimit nga Xanirva në VKA siç është përshkruar më sipër.

5. Të rriturit: Përdorimi te ACSsp (sindroma koronare akute, parandalimi sekondar)

Parandalimi i ngjarjeve aterotrombotike te pacientët adult pas një ACS me biomarkerë kardiak të ngritur, i bashkadministruar vetëm me acid acetilsalicilik (ASA) ose me ASA plus klopidoqrel ose tiklopidinë.

Rekomandimet e dozimit

Skema e dozimit	
Kohëzgjatja individuale e trajtimit*	
Xanirva 2.5 mg dy herë në ditë*	
	Të merret me ose pa ushqim

* Trajtimi duhet të vlerësohet rregullisht në pacientët individual duke e matur rrezikun për ngjarje iskemike ndaj rrezikut për gjakderdhje. Zgjatja e trajtimit përtej 12 muajve duhet të bëhet në bazë të pacientëve individual pasi që përvoja deri në 24 muaj është e kufizuar

Doza e rekomanduar e Xanirva është 2.5 mg dy herë në ditë, duke filluar sa më parë që është e mundshme pas stabilizimit të ngjarjes ACS por jo më parë se 24 orë pas hospitalizimit dhe në kohën kur normalisht terapia antikoaguluese parenterale do të ndërpritej.

Përveç Xanirva 2.5 mg, pacientët duhet të marrin edhe dozën ditore prej 75-100mg ASA ose dozën ditore prej 75-100mg ASA krahas qoftë dozës ditore prej 75 mg klopidoqrel ose dozës ditore standarde të tiklopidinës.

Trajtimi në kombinim me agjentët antitrombocitar tjera, p.sh. prasugrel ose tikagrelor, nuk është studiuar dhe nuk rekomandohet.

Pacientët me insuficiencë renale:

Xanirva duhet të përdoret me kujdes te pacientët me dëmtim renal të rëndë (klirensi i kreatininës 15-29ml/min), pasi që të dhënat e limituara indikojnë për rritje signifikante të përqendrimit në plazmë, rrjedhimisht për shtim të rrezikut për gjakderdhje. Përdorimi nuk rekomandohet te pacientët me klirens të

ZENTIVA

kreatininës < 15 ml/min. Nuk kërkohet përshtatja e dozës te pacientët me dëmtim renal të lehtë (klirensi i kreatininës $\geq$ 50-80ml/min) ose dëmtim renal mesatar (klirensi i kreatininës 30-49ml/min).

Te pacientët me dëmtim renal mesatar (klirensi i kreatininës 30-49ml/min) të cilët njëkohësisht marrin produkte medicinale të tjera të cilat e rrisin përqendrimin e rivaroksabanit në plazmë, Xanirva duhet të përdoret me kujdes.

Kohëzgjatja e terapisë:

Trajtimi duhet të vlerësohet rregullisht në pacientët individual duke e matur rrezikun për ngjarje iskemike ndaj rrezikut për gjakderdhje. Zgjatja e trajtimit përtej 12 muajve duhet të bëhet në bazë të pacientëve individual pasi që përvoja deri në 24 muaj është e kufizuar

Doza e harruar:

Nëse harrohet një dozë, pacienti duhet të vazhdojë me dozën e rregullt Xanirva 2.5mg sipas rekomandimit në kohën e ardhshme të përcaktuar. Doza nuk duhet të dyfishohet për të kompensuar dozën e harruar.

Marrja orale

Xanirva 2.5 mg tableta ose kapsula mund të merren me ose pa ushqim.

Për pacientët të cilët nuk janë në gjendje ti gëlltisnin tabletat/kapsulat e plota:

- **tableta mund të thyhet dhe të përzihet** me ujë apo me pure të mollës menjëherë para përdorimit dhe pastaj të administrohet nga goja.

Përmbajtja e derdhur e Xanirva mund të jepet edhe përmes tubit gastrik.

Tableta e ndrydhur Xanirva mund të jepet edhe përmes tubit gastrik pas konfirmimit të vendosjes së duhur të tubit. Tableta e ndrydhur duhet të administrohet në sasi të vogla të ujit përmes tubit gastrik, pas së cilës duhet të shpëlahet me ujë. Pas administrimit të Xanirva 15 mg ose 20 mg film-tabletave të mbështjellura, doza duhet të pasohet menjëherë nga ushqimi enterik.

Menaxhimi perioperativ

Nëse nevojitet ndonjë procedurë invazive apo ndonjë ndërhyrje kirurgjike, Xanirva 2.5 mg duhet të ndërpritet të paktën 12 orë para ndërhyrjes, sipas mundësive edhe bazuar në gjykimin klinik të mjekut. Nëse procedura nuk mund të vonohet, shtimi i rrezikut nga gjakderdhja nga Xanirva, duhet të matet ndaj urgjencës për ndërvenim.

Xanirva duhet të rifillojë sa më parë që është e mundur pas procedurës invazive ose ndërhyrjes kirurgjike, duke u siguruar që e lejon gjendja klinike dhe që është vendosur hemostaza adekuate sipas përcaktimit nga mjeku trajtues.

Anestezioni ose punkcioni spinal/epidural

Kur aplikohet anestezioni neuraksial (anestezioni spinal/epidural) apo punktimi spinal/epidural, pacientët e trajtuar me agjentë antitrombotikë për parandalimin e komplikimeve tromboembolike janë të rrezikuar nga zhvillimi i hematomës epidurale ose spinale që mund të rezultojë në paralizë afatgjatë apo të përhershme.

ZENTIVA

Rreziku mund të shtohet nga:

- përdorimi postoperativ i kateterëve të vendosur epidural
- përdorimi i njëkohshëm i produkteve medicinale që ndikojnë në hemostazë;
- punkzioni epidural ose spinal traumatik ose i përsëritur

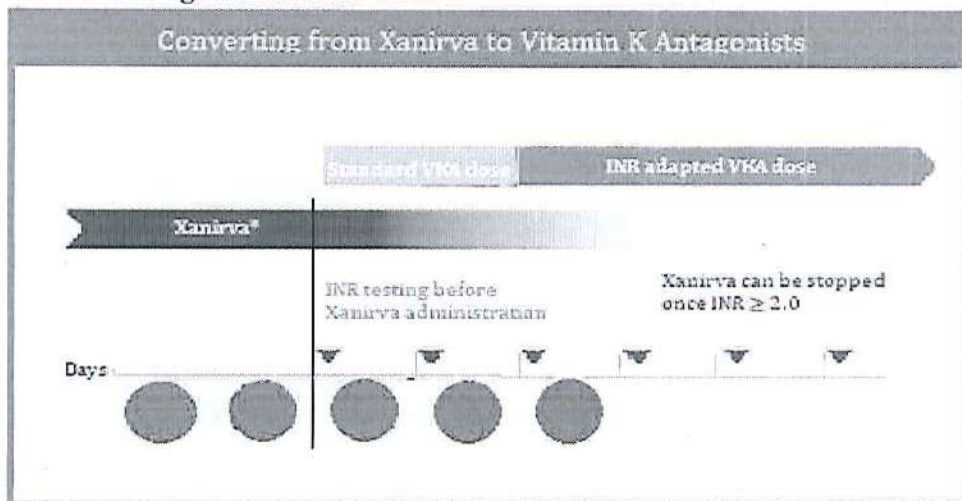
Pacientët dihet të monitorohen shpesh për shenja dhe simptoma të dëmtimit neurologjik (p.sh. mpirje apo plogështi të këmbëve, disfunktion të zorrëve ose të fshikëzës urinare). Nëse vërehet dëmtimi neurologjik, duhet të bëhet diagnoza dhe trajtimi urgjent. Para ndërhyrjes neuraksiale, mjeku duhet të shqyrtojë dobinë potenciale ndaj rrezikut të pacientit të antikoagulluar apo të pacientit të cilët duhet të antikoagullohen për tromboprofilaksë.

Nuk ka përvojë klinike me përdorimin e 2.5 mg Xanirva vetëm me ASA ose me ASA plus klopidoqrel ose tiklopidinë në këto situata. Për të reduktuar rrezikun potencial nga gjakderdhja e lidhur me përdorimin e njëkohshëm të Xanirva dhe anestezionit neuraksial (epidural/spinal), anestezionit ose punkcioni spinal, duhet të shqyrtohet profili farmakokinetik i Xanirva. Vendosja apo largimi i kateterit epidural ose punkcioni lumbal bëhet më së miri kur efekti antikoagulant i Xanirva vlerësohet që është i ulët. Por, koha e saktë për arritjen e efektit antikoagulant mjaftueshëm të ulët të secili pacientë, është e panjohur. Inhibitorët e agregimit të trombociteve duhet të ndërpritet sipas sugjerimit të informatave përshkruese të prodhuesit.

Konvertimi nga antagonistët e vitaminës K në Xanirva

Matja e INR nuk është adekuate për matje të aktivitetit antikoagulant të Xanirva, prandaj nuk duhet të përdoret për këtë qëllim. Trajtimi vetëm me Xanirva nuk kërkon monitorim rutinor të koagulimit.

Konvertimi nga Xanirva në VKA



*Shih rekomandimet e dozimit për dozën ditore të nevojshme

Është e rëndësishme të sigurohet antikoagulimi adekuat krahas minimizimit të rrezikut të gjakderdhjes gjatë ndryshimit të terapisë.

Gjatë konvertimit në VKA, Xanirva dhe VKA duhet të përdoren të dyja deri sa INR të jetë ≥ 2.0 . Për dy ditët e para të periudhës së konvertimit, duhet të përdoret dozimi fillestar standard i VKA duke vazhduar me dozimin e VKA të udhëhequr nga analiza e INR.

Matja e INR nuk është adekuate për matje të aktivitetit antikoagulant të Xanirva. Kur pacientët janë edhe në Xanirva dhe në VKA, interferon duhet të bëhet të nesërmen menjëherë pas dozës së ardhshme të Xanirva (por jo përbrenda 24 orëve të dozës së ë parme; para kësaj Xanirva do të ndërveprojë me rezultatet e INR). Pasi të ndërpritet Xanirva, pas 24 orëve vlerat e INR e reflektojnë në mënyrë të besueshme dozimin e VKA.

Konvertimi nga antikoagulantët parenteral në Xanirva

- Pacientët me barna të administruara në mënyrë parenterale të vazhdueshme siç është heparina e pafraksionuar intravenoze: Xanirva duhet të fillojë në kohën e ndërprerjes.
- Pacientët me barna parenterale në skemë të dozimit fiks siç është heparina me peshë molekulare të ulët (LMWH): të ndërpritet bari parenteral dhe të fillohet Xanirva 0 deri në 2 orë para kohës së administrimi të ardhshëm të përcaktuar të barit parenteral.

Konvertimi nga Xanirva në antikoagulantë parenteral

Doza e parë e antikoagulantit parenteral duhet të jepet në kohën në të cilën do të merrej doza e ardhshme e Xanirva.

Kundërindikacionet

Ashtu si të gjithë antikoagulantët, Xanirva mund të shtojë rrezikun e gjakderdhjes. Prandaj Xanirva kundërindikohet te pacientët:

- Me gjakderdhje aktive klinike të rëndësishme
- Me lezion ose gjendje nëse konsiderohet faktorë rreziku për gjakderdhje të madhe. Këtu mund të bën pjesë ulcerimi gastrointestinal aktual ose i kohës së fundit, prania e neoplazmave malinje në rrezik të lartë për gjakderdhje, lëndimi i kohës së fundit i trurit ose spinal, ndërhyrja kirurgjike e kohës së fundit në tru, spinale ose oftalmike, hemorragjia intrakraniale e kohës së fundit, varicet ezofagale të njohura ose të dyshimta, malformimet arteriovenoze, aneurizmat vaskular ose anomalitë e mëdha vaskulare intraspinale ose intracerebrale
- Marrja e trajtimit të njëkohshëm me cilindo antikoagulant tjetër p.sh. heparina e pafraksionuar (UFH), LMWH (enoksaparina, dalteparina etj), derivatet e heparinës (fondaparinuksi etj), antikoagulantët oral (varfarina, dabigatran eteksilati, apiksabani etj) përveç në rrethana të kalimit të terapisë në ose prej Xanirva ose kur UFH jepet në doza të nevojshme për të mbajtur të hapur kateterin qendror venoz ose arterial.
- Me sëmundjet hepatike të lidhura me koagulopati dhe rrezik për gjakderdhje klinike të rëndësishme, përfshirë pacientët me Child-Pugh klasa B dhe C cirrotik.
- Me ACS të cilët më parë kanë pasur sulm në tru ose sulm iskemik kalimtar (TIA) dhe të cilët janë duke marrë terapi antitrombotike

ZENTIVA

Xanirva kundërindikohet në gjendjet në vijim:

- Tejndjeshmëri ndaj substancës aktive apo cilitdo nga ekscipientët.
- Gjatë shtatzënisë. Gratë me potencial riprodhues duhet të shmangnin shtatzëninë gjatë trajtimit me Xanirva
- Gjatë gji-dhënies. Duhet të ndërmerret një vendim nëse duhet të ndërpritet gji-dhënia ose të ndërpritet terapia

Popullatat e veçanta

Rreziku nga gjakderdhja rritet me kalimin e moshës. Disa nëngrupe të pacientëve janë në rrezik të shtuar nga gjakderdhja dhe duhet të monitorohen me kujdes për shenja dhe simptoma të komplikimeve të gjakderdhjes.

Përdorimi në këta pacientë duhet të matet ndaj përfitimit sa i përket parandalimit të ngjarjeve aterotrombotike. Çfarëdo rënie e pashpjegueshme e hemoglobinës ose shtypjes së gjakut duhet të çojë në kërkim të vendit të gjakderdhjes.

Vendimi për trajtim të këtyre pacientëve duhet të bëhet pas vlerësimit të trajtimit ndaj rrezikut të gjakderdhjes:

- ***Pacientët me dëmtim renal:***
shih seksionin "rekomandimet e dozimit" për pacientët me dëmtim renal
- ***Pacientët të cilët njëkohësisht marrin produkte medicinale të tjera:***
 - o Përdorimi i Xanirva nuk rekomandohet me antimykotikët azolik sistemike (siç është ketokonazoli, itraconazoli, vorikonazoli dhe posakonazoli) ose inhibitorët e HIV proteazës (p.sh. ritonaviri).
 - o Duhet pasur kujdes te pacientët të cilët njëkohësisht marrin barna që ndikojnë në hemostazë siç janë BAIJS, acidi acetilsalicilik (ASA), inhibitorët e agregimit të trombociteve ose inhibitorët selektiv të rikapjes së serotoninës (SSRI) dhe inhibitorët e rikapjes së serotoninës norepinefrinës (SNRI).
 - o Pas sindromës koronare akute, pacientët në trajtim me Xanirva dhe ASA ose me Xanirva dhe ASA plus klopidoqrel/tiklopidinë, duhet të trajtohen me BAIJS vetëm nëse përfitimi e tejkalon rrezikun nga gjakderdhja.
 - o Ndërveprimi me eritromicinë, klaritromicinë ose flukonazol nuk është klinikisht relevante te shumica e pacientëve, por mund të jetë potencialisht signifikant te pacientët me rrezik të lartë (Për pacientët me dëmtim renal, shih më sipër).
- ***Pacientët me faktorë tjerë të rrezikut hemorragjik:***
Ashtu si me antitrombotikët tjerë, Xanirva nuk rekomandohet te pacientët me rrezik të shtuar për gjakderdhje siç janë:
 - o çrregullimet kongjenitale ose të fituara të gjakderdhjes
 - o hipertensioni arterial i pakontrolluar i rëndë
 - o sëmundjet gastrointestinale të tjera pa ulcerim aktiv që potencialisht mund të çojnë në komplikime të gjakderdhjes (p.sh. sëmundja inflamatore e zorrëve, ezofagiti, gastriti dhe sëmundja e refluksit gastro-ezofagal)
 - o retinopatia vaskulare
 - o bronkiektaza ose historia e gjakderdhjes pulmonare.

ZENTIVA

- *Pacientët me valvulë prostetike:*

Siguria dhe efikasiteti i Xanirva nuk është studiuar te pacientët me valvulë prostetike të zemrës; prandaj nuk ka të dhëna të cilat mbështesin që Xanirva ofron antikoagulum adekuat në këtë popullatë të pacientëve. Te këta pacientë nuk rekomandohet trajtimi me Xanirva.

- *Xanirva duhet të përdoret me kujdes te pacientët me ACS:*

Xanirva i bashkadministruar vetëm me ASA ose me ASA plus klopidoqrel ose tiklopidinë, duhet të përdoret me kujdes te pacientët me ACS:

- o $\geq$ moshën 75 vjeçare. Raporti përfitim rrezik i trajtimit duhet të vlerësohet individualisht në bazë të rregullt
- o me peshë të ulët ($<60\text{kg}$)
- o trajtimi i njëkohshëm të ACS me Xanirva dhe terapi antitrombocitare kundërrindikohet te pacientët me sulm të më parëm në tru ose me sulm iskemik kalimtar (TIA).

Mbidozimi

Për shkak të mbidozimit të kufizuar, efekti maksimal pa rritje të më tejme të ekspozimit mesatar në plazmë pritët në dozat supratherapeutike prej 50 mg Xanirva dhe më të larta. Në rast të mbidozimit, mund të shqyrtohet përdorimi i karbonit aktiv për reduktim të absorbimit.

Si të menaxhohen komplikimet e gjakderdhjes

Nëse manifestohen komplikimet e gjakderdhjes te pacienti që merr Xanirva, administrimi i ardhshëm i Xanirva duhet të shtyhet ose nëse është e përshtatshme, trajtimi duhet të ndërpritet.

Menaxhimi i individualizuar i gjakderdhjes mund të përfshijë:

- Trajtimin simptomatik, siç është kompresioni mekanik, intervenimi kirurgjik, zëvendësimi i lëngjeve dhe mbështetja hemodinamike, produktet e gjakut ose transfuzionit i përbërësve të gjak.
- Nëse gjakderdhja nuk mund të kontrollohet me masat e mësipërme, duhet të shqyrtohet qoftë administrimi i një agjenti specifik kundërshtues inhibitor Xa (andeksant alfa) ose i një agjenti prokoagulant kundërshtues, siç është koncentrat i kompleksit të protroimbinës (PCC), koncentrat i kompleksit të protrombinës së aktivizuar (APCC) ose faktori rikombinant VIIa (r-FVIIa). Por, aktualisht ka përvojë shumë të kufizuar me përdorimin e këtyre produkteve medicinale të rriturit dhe fëmijët që marrin Xanirva. Për shkak të lidhjes së madhe me proteinat e plazmës, Xanirva nuk pritët të jetë i dializueshëm.

Testi i koagulimit

Xanirva nuk kërkon monitorim rutinor të koagulimit. Por, matja e niveleve të Xanirva mund të jetë e dobishme në situatat e jashtëzakonshme në të cilat njohuria mbi ekspozimin në Xanirva mund të ndihmojë në marrjen e vendimeve klinike, p.sh. mbidozimi dhe ndërhyrja kirurgjike emergjente.

tashmë në treg ka në dispozicion analiza Anti-FXa me kalibruar specifik për Xanirva-(rivaroksabanin) për të matur nivelet e rivaroksabanit. Nëse indikohet klinikisht, statusi hemostatik mund të vlerësohet edhe përmes PT duke e përdorur Neoplastin siç është përshkruar në SmPC.

Analizat e koagulimit në vijim janë rritur: Koha e protrombinës (PT), koha e tromboplastinës pjesërisht të aktivizuar (aPTT) dhe international normalised ratio (INR) të llogaritur për PT. Pasi që INR është

ZENTIVA

zhvilluar për të vlerësuar efektet e VKA në PT, prandaj nuk është e përshtatshme të përdoret INR për të matur aktivitetin e Xanirva. Dozimi ose vendimet e trajtimit nuk duhet të bazohen në rezultatet e INR përveç gjatë kalimit nga Xanirva në VKA siç është përshkruar më sipër.

6. Tabela përmbledhëse e mbidozimit

Indikacioni	Dozimi ¹	Popullatat e veçanta të pacientëve ¹
Parandalimi i sulmit në tru Te pacientët adult me fibrilim atrial jo-valvular ^a	Xanirva 20 mg një herë në ditë Funksioni i dëmtuar renal me CrCl 15-49ml/min ^b : Xanirva 15 mg një herë në ditë	PCI me vendosje të stentës (për maksimalisht 12 muaj): - Xanirva 15mg një herë në ditë plus një inhibitorë i P2Y ₁₂ (p.sh. klopidoqrel) - Xanirva 10mg një herë në ditë plus një inhibitorë i P2Y ₁₂ (p.sh. klopidoqrel) për pacientët me dëmtim të funksionit renal (CrCl 30-49ml/min ^b)
Trajtimi i DVT dhe PE ^c dhe parandalimi i DVT dhe PE rekurente: - Të rriturit	Trajtimi & parandalimi i rishfaqjes: Dita 1-21: Xanirva 15mg <u>dy herë</u> në ditë parandalimi i rishfaqjes: Dita 22 e tutje: Xanirva 20 mg një herë në ditë Funksioni i dëmtuar renal me CrCl 15-49ml/min ^b : Xanirva 15mg <u>një herë</u> në ditë, nëse rreziku i vlerësuar i pacientit për gjakderdhje e tejkalon rrezikun për rishfaqje. Parandalimi i zgjatur për rishfaqje: Pas se paku 6 muajve të trajtimit: Xanirva 10 mg një herë në ditë	Parandalimi i zgjatur i rishfaqjes te pacientët me rrezik të lartë: Xanirva 20 mg një herë në ditë për parandalim të zgjatur të rishfaqje, pas se paku 6 muajve të trajtimit te pacientët me rrezik të lartë nga DVT rekurente ose PE, siç janë: - Me komorbiditete të komplikuara - Të cilët kanë zhvilluar DVT ose PE rekurente në parandalimin e zgjatur me Xanirva 10mg
Fëmijët (dozimi i bazuar në peshë trupore)	Xanirva 15 mg Tableta/Kapsula, Xanirva 20mg vetëm Tabletat mund të përdoren për të arritur dozën e duhur të bazuar në peshë. Për fëmijët dhe adoleshentët me peshë ≥ dhe <50kg, të përdoret 15 mg tableta ose kapsula. Për fëmijët dhe adoleshentët me peshë ≥50kg, të përdoret 20 mg tableta.	
Parandalimi i VTE te të rriturit të cilët i nënshtrohet ndërhyrjes kirurgjike elektive të zëvendësimit të kërdhokullës ose të gjurit	Xanirva 10 mg një herë në ditë Ndërhyrja kirurgjike e zëvendësimit të kërdhokullës 5 javë kohëzgjatje e trajtimit Ndërhyrja kirurgjike e zëvendësimit të gjurit 2 javë kohëzgjatje e trajtimit	
Parandalimi i ngjarjeve aterotrombotike te pacientët adult me CAD ose PAD simptomatik në rrezik të lartë nga ngjarjet iskemike	Xanirva 2.5mg dy herë në ditë në kombinim me ASA 75-100mg/ditë	
Parandalimi i ngjarjeve aterotrombotike te pacientët adult pas një	Xanirva 2.5mg dy herë në ditë në kombinim me terapinë standarde antitrombotike (vetëm ASA 75-100mg/ditë ose ASA 75- 100 mg/ditë	

ACS me biomarkerë kardiak të ngritur	plus klopidoqrel 75mg/ditë ose doza standarde e tiklopidinës)	
--------------------------------------	---	--

Xanirva 15 mg dhe 20 mg duhet të merren me ushqim¹

Për pacientët të cilët nuk janë në gjendje të gëlltisnin tabletat/kapsulat e plotë:

- tableta mund të thyhet dhe të përziehet me ujë apo me pure të mollës menjëherë para përdorimit dhe pastaj të administrohet nga goja.
- përmbajtja e kapsulës mund të përziehet me ujë apo me pure të mollës menjëherë para përdorimit dhe pastaj të administrohet nga goja

^a Me një ose më shumë faktorë rreziku, siç është insuficiencia kongjестive e zemrës, hipertensioni, mosha ≥ 75 vjeçare, diabeti mellitus, sulmi në tru i më parëm ose sulmi iskemik kalimtar.

^b Të përdoret me kujdes te pacientët me klirens të kreatinës 15-29ml/min dhe te pacientët me dëmtim renal të cilët njëkohësisht janë duke marrë produkte medicinale të tjera të cilat e rrisin përqendrimit e rivaroksabanit në plazmë.

^c Nuk rekomandohet si një alternativë e heparinës së pafractionuar te pacientët me PE të cilët janë të paqëndrueshëm nga ana hemodinamike ose mund të marrin trombolizë ose embolektomi pulmonare.

ZENTIVA

Për informata të më tejme, ju lutemi shihni SmPC.

Raportimi i reaksioneve të dyshimta

Punonjësit e kujdesit shëndetësor duhet të raportojnë çdo dyshim për efekt të padëshiruar të barit. Ju lutem raportoni çdo dyshim të një efekti të padëshiruar në Departamentin e Farmakovigjilencës në AKPPM, duke plotësuar formularin e raportimit për reaksion anësor që mund ta shkarkoni në webfaqen e AKPPM-së (<https://akppm.com/en>) dhe ta dërgoni në njërin nga mënyrat e mëposhtme:

Në mënyrë elektronike: info@akppm-rks.gov

Me postë: AKPPM
Rrethi i Spitalit p.n. (Q.K.U.K)
10000 Prishtinë, Kosovë

Me faks: +381 38 512 243

Kur raportoni efektet e padëshiruara të barit, ju lutemi që të specifikoni sa më shumë informata, përfshirë informatat për historinë e sëmundjes, barnat e përdorura njëkohësisht, datën e shfaqjes së reaksionit të padëshiruar dhe datën e administrimit të produktit medicinal të dyshimtë.

Gjithashtu, ju mund t'i raportoni dyshimet e reaksioneve të padëshiruara edhe tek Bartësi i Autorizim Marketingut në Kosovë.

Të dhënat kontaktuese të personit të autorizuar juridik të Bartësit të Autorizimit për Marketing të produktit medicinal:

Tringa Rraci, MPharm

Person përgjegjës lokal për Farmakovigjilencë, MAH Zentiva Pharma GmbH
Pharmakos Shpk

Tel: +383 49 621 621

e-mail: pharmacovigilance@pharmakos.biz
PV-Kosovo@zentiva.com

Me respekt,



Tringa Rraci

Vula e kompanisë



ZENTIVA

Burimet e dokumentit Global:

- SmPC – for film-coated tablets (CZ/H/0834-0835) and hard capsules (CZ/H/0836-0837) approved 29-Apr-2022.
- RMP – version 2.0 for film-coated tablets (CZ/H/0834-0835, approved 28-Aug-2022) and version 1.2 for hard capsules (CZ/H/0836-0837, approved 22-Mar-2022)
- Educational material of the reference product Xanirva:
 - Prescriber guide V4.2 (date of preparation: March 2021)
 - Patient alert card (Jan-2019)

Kartela paralajmëruese e pacientit



Xanirva 2.5 mg (përzgjidhni dozën e përshkruar)

Xanirva 10 mg (përzgjidhni dozën e përshkruar)

Xanirva 15 mg (përzgjidhni dozën e përshkruar)

Xanirva 20 mg (përzgjidhni dozën e përshkruar)

Mbajeni këtë kartelë me vete gjithnjë

Paraqitjani këtë kartelë secilit mjek ose dentist, para trajtimit

Unë jam në trajtim antikoagulant me Xanirva (rivaroksaban)

Emri:

Adresa:

Ditëlindja:

Pesha trupore:

Barnat/gjendjet tjera:

Në rast të emergjencës, ju lutem informoni:

Emri i mjekut:

Numri i mjekut:

Vula e mjekut:

Ju lutemi informoni edhe:

Emri:

Telefoni:

Marrëdhënia:

Informata për ofruesit e shërbimeve mjekësore:

- Vlerat e INR nuk duhet të përdoren pasi që nuk janë matje të varura nga aktiviteti antikoagulant i xanirva.

Çfarë duhet të di për Xanirva?

- Xanirva e hollon gjakun, që e parandalon nga zhvillimi i trombëve të rrezikshme të gjakut.
- Xanirva duhet të merret saktësisht siç është përshkruar nga mjeku juaj. Për të siguruar mbrojtje optimale nga trombët e gjakut, **asnjëherë mos e kaloni ndonjë dozë.**
- Ju nuk duhet ta ndërprisni marrjen e Xanirva pa biseduar fillimisht me mjekun tuaj pasi që mund të shtohet rreziku për trombë të gjakut.
- Përpara se të filloni të merrni Xanirva, informoni ofruesin tuaj të shërbimeve shëndetësore për çdo bar tjetër të cilin jeni duke e marrë aktualisht, keni marrë kohën e fundit apo keni për qellim ta merrni.
- Informoni ofruesin tuaj të shërbimeve shëndetësore që jeni duke marrë Xanirva përpara çdo intervenimi kirurgjik ose procedure invazive.

Kur duhet të kërkojë këshillë nga ofruesi im i shërbimeve mjekësore?

Gjatë marrjes së holluesve të gjakut të tillë si Xanirva, është e rëndësishme të jeni të vetëdijshëm për efektet anësore të mundshme të tij. Mos filloni të merrni Xanirva nëse e dini që jeni në rrezik nga gjakderdhja, pa e diskutuar fillimisht këtë gjë me mjekun tuaj. Informoni menjëherë mjekun tuaj nëse keni ndonjë shenjë ose simptomë të gjakderdhjes si në vijim:

- dhimbje
- ënjtje ose diskomfort
- headache, dizziness or weakness
- unusual bruising, nosebleeds, bleeding of gums, cuts that take a long time to stop bleeding

- gjakderdhje menstruale ose gjakderdhje vaginale e cila është më e madhe se rëndom
- gjak në urinën tuaj që mund të jetë më ngjyrë roze ose kafe, jashtëqitje të kuqe ose të kafta
- koltje me gjak ose vjellje me gjak ose material që duket si kokrrat e kafes

Si ta marr Xanirva?

- Për të siguruar mbrojtje optimale, Xanirva
 - 20 mg duhet të merret me ushqim

Burimet e dokumentit global:

- SmPC – for film-coated tablets (CZ/H/0834-0835) and hard capsules (CZ/H/0836-0837) approved 29-Apr-2022.
- RMP – version 2.0 for film-coated tablets (CZ/H/0834-0835, approved 28-Aug-2022) and version 1.2 for hard capsules (CZ/H/0836-0837, approved 22-Mar-2022)
- Educational material of the reference product [Product name]:
 - Patient Alert Card (Jan-2019)

Vodič za lekare Za Rivaroxaban film obložene tablete

Ovaj vodič treba da se koristi kao podrška odgovarajućoj upotrebi leka Xanirva kod sledećih indikacija:

- Prevencija moždanog udara i sistemske embolija kod podobnih odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom (AF)
- Lečenje tromboze dubokih vena (TDV) i plućne embolije (PE) i prevencija rekurentne TDV i PE kod odraslih i dece (ne preporučuje se za upotrebu kod hemodinamski nestabilnih pacijenata sa PE)
- Prevencija venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji su podvrgnuti elektivnoj operaciji zamene kuka ili kolena
- Prevencija aterotrombotičkih događaja kod odraslih pacijenata koji imaju bolest koronarnih arterija (BKA) ili simptomatsku bolest perifernih arterija (BPA) sa visokim rizikom od ishemijskih događaja
- Prevencija aterotrombotičkih događaja kod odraslih nakon akutnog koronarnog sindroma (AKS) sa povišenim srčanim biomarkerima, u kombinaciji sa antitrombotičnom terapijom

To uključuje sledeće informacije:

- Preporuke za doziranje
- Peroralno uzimanje
- Perioperativno zbrinjavanje
- Kontraindikacije
- Predoziranje
- Kako lečiti krvarenje kao komplikacija
- Ispitivanje koagulacije

Vodič za lekare

Uputstvo za prepisivača daje preporuke za upotrebu leka Xanirva kako bi se smanjio rizik od krvarenja tokom lečenja sa lekom [Nazivom proizvoda]. Uputstvo za prepisivača ne zamenjuje lek Xanirva Sažetak karakteristika leka (SPC).

Kartica sa upozorenjima za pacijenta

Kartica sa upozorenjima za pacijenta je dostavljena u svakom pakovanju leka svakom pacijentu kome je propisan lek Xanirva 2,5 mg, 10 mg, 15 mg ili 20 mg tablete ili kapsule.

Molimo vas da objasnite implikacije antikoagulantne terapije za pacijente i/ili negovatelje, posebno naglašavajući potrebu za:

- Komplijansa lečenja
- Uzimanje leka sa hranom (samo za 15 mg i 20 mg)
- Prepoznavanje znakova ili simptoma krvarenja
- Kada treba tražiti medicinsku pomoć

Kartica sa upozorenjima za pacijenta će informisati lekare koji leče i stomatologe o pacijentovom antikoagulacionom lečenju i sadrži kontaktne informacije za hitne slučajeve.

Molimo vas dajte uputstvo pacijentima ili negovatelju da u svakom trenutku nose sa sobom karticu upozorenja za pacijenta i da je pokažu svakom zdravstvenom radniku. Molimo vas takođe dajte uputstvo pacijentu da označi odgovarajuću kutiju na kartici upozorenja za pacijenta koja odgovara dozi koju uzima.

Sadržaj

1. Odrasli: Prevencija moždanog udara kod nevalvularne AF.....	4
2. Odrasli i deca/adolescenti: Lečenje DVT i PE i prevencija rekurentne DVT i PE.....	11
3. Odrasli: Prevencija VTE kod odraslih pacijenata koji su podvrgnuti elektivnoj operacija zamene kuka ili kolena	19
4. Odrasli: Upotreba kod bolesti koronarnih arterija (BKA) i bolesti perifernih arterija (BPA).25	
5. Odrasli: Upotreba kod AKSsp (Akutnog Koronarnog Sindroma sekundarna prevencija)	31
6. Tabela sa pregledom doziranja.....	37
Izvori Globalnog dokumenta	39

1. Odrasli: Prevencija moždanog udara kod nevalvularne AF

Prevencija moždanog udara i sistemske embolije kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom sa jednim ili više faktora rizika, kao što su kongestivna srčana insuficijencija, hipertenzija, starosti ≥ 75 godina, diabetes mellitus, prethodni moždani ili tranzitorni ishemijski napad.

Preporuka za doziranje

Preporučena doza za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije kod pacijenata sa nevalvularnom AF je **20 mg jednom dnevno**.

Šema doziranja Kontinuirano lečenje	
Xanirva 20 mg jednom dnevno*	20 Uzimati sa hranom

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

Pacijenti sa oštećenjem bubrega:

Kod pacijenata sa umerenim (klirens kreatinina 30-49 ml/min) ili teškim (15-29 ml/min) oštećenjem bubrega, preporučena doza je 15 mg jednom dnevno. Lek Xanirva treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega jer ograničeni klinički podaci ukazuju na signifikantno povećanje koncentracije u plazmi. Ne preporučuje se upotreba kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 15 ml/min.

Lek Xanirva treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa oštećenjem bubrega koji istovremeno primaju druge lekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi.

Trajanje terapije:

Terapiju lekom Xanirva treba nastaviti dugoročno pod uslovom da je korist od terapije za prevenciju moždanog udara premašuje potencijalni rizik od krvarenja. Tokom čitavog perioda terapije se preporučuje klinički nadzor u skladu sa praksom tokom primene antikoagulanasa

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. Dozu ne treba udvostručiti u toku istog dana kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Pacijenti sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom koji se podvrgavaju PKI (perkutanoj koronarnoj intervenciji) sa ugradnjom stenta

Postoji ograničeno iskustvo sa smanjenom dozom leka Xanirva, 15 mg jednom dnevno (ili Xanirva, 10 mg jednom dnevno za pacijente sa umerenim oštećenjem bubrega [klirens kreatinina 30-49 ml/min]) kao dodatak P2Y12 inhibitoru za maksimalno 12 meseci kod pacijenata sa nevalvularnom atrijskom fibrilacijom, kojima je potrebna peroralni antikoagulant i koji se podvrgavaju PKI sa ugradnjom stenta.

Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji:

Primena leka Xanirva može da se započne ili nastavi kod pacijenata kojima je možda potrebna kardioverzija. Za kardioverziju vođenu transezofagealnim ehokardiogramom (TEE) kod pacijenata koji prethodno nisu lečeni antikoagulantima, lečenje lekom Xanirva treba započeti najmanje 4 sata pre kardioverzije da bi se obezbedila adekvatna antikoagulacija.

Peroralno uzimanje

Lek Xanirva, 15 mg i 20 mg se mora uzimati sa hranom. Uzimanje ovih doza sa hranom u isto vreme podržava potrebnu apsorpciju leka, čime se obezbeđuje visoka peroralna bioraspoloživost.

Za pacijente koji nisu u mogućnosti da progutaju celu tabletu/kapsulu:

- **tableta se može zdrobiti i pomešati** sa vodom ili pireom od jabuke neposredno pre upotrebe, a zatim primenjivati peroralno.

Nakon davanja zdrobljenih/prosutih Xanirva 15 mg ili 20 mg film obloženih tableta/tvrdih kapsula, doza treba odmah biti praćena sa hranom.

Sadržaj posipane kapsule Xanirva se takođe može dati kroz želudačne sonde.

Zdrobljena tableta Xanirva se takođe može davati i kroz želudačne sonde nakon potvrde da je sonda pravilno postavljena u želudac. Zdrobljenu tabletu treba primeniti u maloj količini vode putem želudačne sonde, nakon čega sondu treba isprati vodom. Nakon primene zdrobljenih film obloženih tableta Xanirva od 15 mg ili 20 mg, doza treba odmah biti praćena sa enteralnom ishranom.

Perioperativno zbrinjavanje

Ukoliko je potrebno sprovesti invazivnu proceduru ili hiruršku intervenciju, Xanirva 15/20 mg, ako je moguće, treba prekinuti najmanje 24 sata pre intervencije, a na osnovu kliničke procene lekara. Ako se procedura ne može odložiti, treba proceniti povećan rizik od krvarenja zbog leka Xanirva u odnosu na hitnost intervencije.

Lečenje lekom Xanirva treba ponovo započeti što je pre moguće nakon invazivne procedure ili hirurške intervencije, pod uslovom da to dozvoljava klinička situacija, a koja je potvrđena od strane lekara koji leči.

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Kada se izvodi neuraksijalna anestezija (spinalna/epiduralna anestezija) ili spinalna/epiduralna punkcija, pacijenti koji se leče antitrombotičkim lekovima za prevenciju tromboembolijskih komplikacija su pod

rizikom od razvoja epiduralnog ili spinalnog hematoma koji može dovesti do dugotrajne ili permanentne paralize.

Rizik se može povećati od:

- postoperativne primene stalnih epiduralnih katetera;
- istovremene upotrebe lekova koji utiču na hemostazu;
- traumatske ili ponavljane epiduralne ili spinalne punkcije.

Pacijente treba često monitorirati zbog znakova i simptoma neurološkog oštećenja (npr. utrnulost ili slabost nogu, disfunkcija creva ili bešike). Ako se primeti neurološka kompresija, neophodna je hitna uspostava dijagnoze i lečenje. Pre neuraksijalne intervencije, lekar treba da razmotri potencijalnu korist u odnosu na rizik kod pacijenata koji primaju antikoagulanse ili kod pacijenata koji će primiti antikoagulanse radi tromboprofilakse. Ne postoji kliničko iskustvo sa upotrebom leka Xanirva, 15 mg ili 20 mg u ovim situacijama.

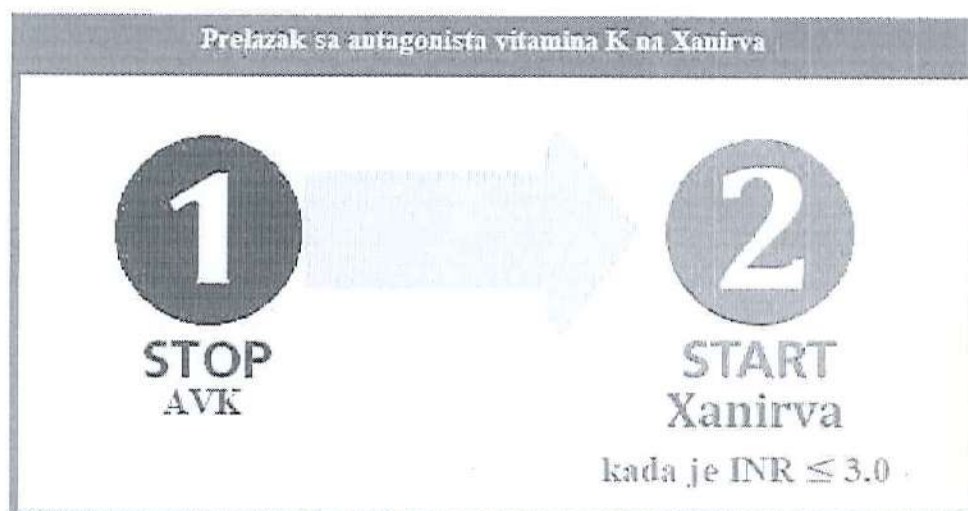
Da bi se smanjio potencijalni rizik od krvarenja koji je povezan sa istovremenom primenom leka Xanirva i neuraksijalne (epiduralne/spinalne) anestezije ili spinalne punkcije, treba razmotriti farmakokinetički profil leka Xanirva. Postavljanje ili uklanjanje epiduralnog katetera ili lumbalne punkcije najbolje je uraditi kada se proceni da je antikoagulantno dejstvo leka Xanirva nizak. Međutim, nije poznato tačno vreme koje je potrebno za postizanje dovoljno niskog antikoagulantnog dejstva kod svakog pacijenta.

Za postavljanje ili uklanjanje epiduralnog katetera i na osnovu opštih farmakokinetičkih (FK) karakteristika, najmanje 2 puta poluvreme eliminacije, tj. najmanje 18 sati kod mladih pacijenata i 26 sati kod starijih pacijenata treba da prođe nakon poslednje primene leka Xanirva (videti odeljak 5.2 Sažetka Karakteristika Leka-SKL). Nakon uklanjanja katetera, trebalo bi da prođe najmanje 6 sati pre nego što se primeni sledeća doza leka Xanirva.

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

ZENTIVA

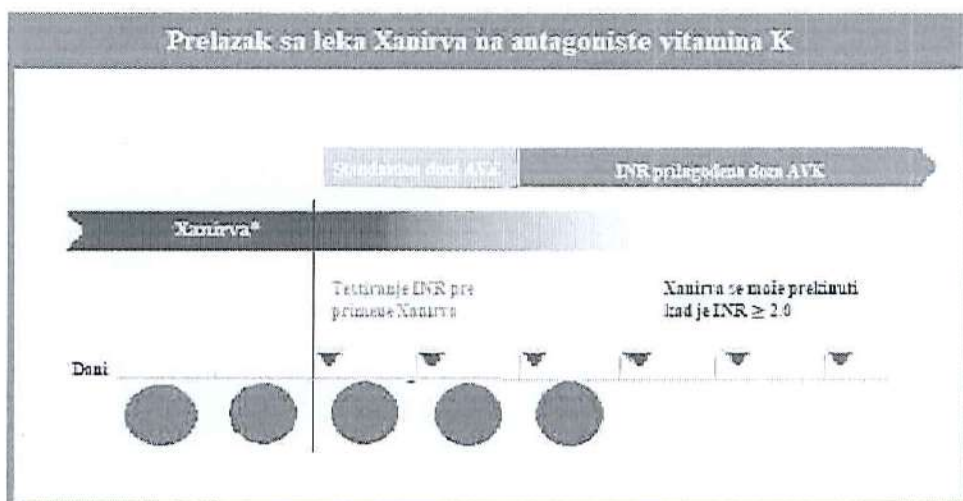
Prelazak sa antagonista vitamina K (AVK) na Xanirva



Za pacijente koji se leče radi **prevencije moždanog udara i sistemske embolije**, lečenje sa AVK treba prekinuti i treba započeti terapiju sa lekom Xanirva kada je $INR \leq 3.0$.

Merenje INR-a nije adekvatno za merenje antikoagulantne aktivnosti leka Xanirva i stoga ne bi trebalo da se koristiti za ovu svrhu. Lečenje samo sa lekom Xanirva ne zahteva rutinsko monitoriranje koagulacije.

Prelazak sa leka Xanirva na AVK



*Videti preporuku za doziranje za potrebnu dnevnu dozu

Tokom prelaska na drugu terapiju važno je obezbediti adekvatnu antikoagulaciju uz minimiziranje rizika od krvarenja.

Prilikom prelaska na AVK, lek Xanirva i AVK bi trebalo da se preklapaju sve dok je $INR \geq 2.0$. Tokom prva dva dana perioda prelaska, treba primeniti standardno početno doziranje AVK, nakon čega sledi doziranje AVK vođeno testiranjem INR.

Merenje INR-a nije adekvatno za merenje antikoagulantne aktivnosti leka Xanirva. Dok su pacijenti i na leku Xanirva i na AVK, INR bi trebalo da se testira sledećeg dana, neposredno pre sledeće doze leka Xanirva (ali ne unutar 24 sata od prethodne doze; ili ranije i lek Xanirva će interferirati sa rezultatom INR). Kada se lek Xanirva prekine, nakon 24 sata, vrednosti INR-a verodostojno odražavaju doziranje AVK.

Prelazak sa parenteralnih antikoagulanasa na lek Xanirva

- Pacijenti sa kontinuiranom parenteralnom primenom leka, kao što je intravenski nefrakcionisani heparin: terapiju lekom Xanirva treba započeti u vreme prekida parenteralne terapije.
- Pacijenti sa parenteralnim lekom na fiksnoj šemi doziranja kao što je heparin niske molekularne težine (LMVH): prekinuti parenteralnu primenu leka i započeti sa lekom Xanirva od 0 do 2 sata pre vremena sledeće zakazane primene parenteralnog leka.

Prelazak sa leka Xanirva na parenteralne antikoagulanse

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

Kontraindikacije

Kao i svi antikoagulansi, lek Xanirva može povećati rizik od krvarenja. Zbog toga je lek Xanirva kontraindikovao kod pacijenata:

- Sa klinički signifikantnim krvarenjem
- Sa lezijom ili stanjem ako se smatra da postoji signifikantan rizik od velikih krvarenja. Ovo može uključivati trenutnu ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju, prisustvo malignih neoplazmi sa visokim rizikom od krvarenja, nedavnu povredu mozga ili kičme, nedavnu operaciju mozga, kičme ili oftalmološka operacija, nedavna intrakranijalna hemoragija, poznate ili sumnjivih varikoza jednjaka, arterijsko-venskih malformacija, vaskularni aneurizmi ili velike intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti
- Istovremeno lečenje sa bilo kojim drugim antikoagulansima, npr. nefrakcionisani heparin (UFH), heparini niske molekularne težine (LMVH) (enoksaparin, dalteparin, itd.), derivatima heparina (fondaparinuks, itd.), oralnim antikoagulansima (varfarin, dabigatran eteksilat, apiksaban, itd.) osim pod okolnostima prelaska na terapiju ili sa lekom [Proizvoda ime] ili kada se UFH daje u dozama neophodnim za održavanje otvorenog centralnog venskog ili arterijskog katetera
- Sa oboljenjem jetre udruženo sa koagulopatijom i klinički relevantnim rizikom od krvarenja, uključujući pacijente sa cirozom po Child-Pugh klasi B i C koju od pomoćnih supstanci

Lek Xanirva je takođe kontraindikovao u sledećim situacijama:

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci
- Tokom trudnoće. Žene u reproduktivnom periodu treba da izbegavaju trudnoću tokom lečenja lekom Xanirva

- Tokom dojenja. Mora se doneti odluka da li da se prekine dojenje ili da se prekine/uzdržati se od terapije

Posebne populacije

Rizik od krvarenja se povećava sa starenjem. Nekoliko podgrupa pacijenata je pod povećanim rizikom od krvarenja i treba ih pažljivo monitorirati za pojavu znakova i simptoma komplikacija usled krvarenja.

Odluku o lečenju kod ovih pacijenata treba doneti nakon procene koristi terapije u odnosu na rizik od krvarenja:

- **Pacijenti sa oštećenjem bubrega:** Videti odeljak „Preporuke za doziranje” za pacijente sa oštećenjem bubrega
- **Pacijenti koji istovremeno primaju druge lekove:**
 - o Upotreba leka Xanirva se ne preporučuje sa sistemskim azolnim antimikoticima (kao što su ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol) ili inhibitorima HIV proteaze (npr. ritonavir)
 - o Potreban je oprez kod pacijenata koji istovremeno primaju lekove koji utiču na hemostazu kao što su NSAIL-i, acetilsalicilna kiselina (ASK), inhibitori agregacije trombocita ili selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) i inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i norepinefrina (SNRI)
- **Pacijenti sa drugim hemoragijskim faktorima rizika:**
- Kao i sa drugim antitromboticima, lek Xanirva se ne preporučuje kod pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja kao što su:
 - o kongenitalni ili stečeni poremećaji krvarenja
 - o teška nekontrolisana arterijska hipertenzija
 - o druge gastrointestinalne bolesti bez aktivne ulceracije koje potencijalno mogu da dovedu do komplikacija sa krvarenjem (npr. inflamatorna bolest creva, ezofagitis, gastritis i gastroezofagealna refluksna bolest)
 - o vaskularna retinopatija
 - o bronhiektazije ili istorija pulmonarnog krvarenja.
- **Pacijenti sa prostetskim valvulama:**

Bezbednost i efikasnost leka Xanirva nije ispitivana kod pacijenata sa prostetskim srčanim zaliscima; stoga, nema podataka koji bi podržali da lek Xanirva obezbeđuje adekvatnu antikoagulaciju kod ove populacije pacijenata. Lečenje sa lekom Xanirva se ne preporučuje za ove pacijente.

Predoziranje

Usled ograničene apsorpcije usled efekta plafona, ne očekuje se dalje povećanje prosečne izloženosti u plazmi pri suprat terapijskim dozama od 50 mg leka Xanirva i većim. U slučaju predoziranja, može se razmotriti upotreba aktivnog uglja za smanjenje apsorpcije.

Kako zbrinjavati komplikacije sa krvarenjem

Ukoliko dođe do komplikacija sa krvarenjem kod pacijenta koji prima lek Xanirva, sledeću primenu leka

Xanirva treba odložiti ili se lečenje mora prekinuti, kako je odgovarajuće.

Individualno zbrinjavanje krvarenja može uključivati:

- Simptomatsko lečenje, kao što je mehanička kompresija, hirurška intervencija, nadoknada tečnosti i hemodinamska podrška, transfuzija krvnih proizvoda ili komponenenata.
- Za krvarenje po život ugrožavajući, a koji se ne može kontrolisati gore navedenim merama, treba razmotriti primenu specifičnog reverznog prokoagulantnog agensa, kao što je koncentrat protrombinskog kompleksa (PCC), aktiviranog koncentrata protrombinskog kompleksa (APCC) ili rekombinantnog faktora VIIa (r-FVIIa). Međutim, trenutno postoji veoma ograničeno kliničko iskustvo sa upotrebom ovih proizvoda kod pojedinaca koji primaju lek Xanirva. Zbog visokog vezivanja za proteine plazme, ne očekuje se da će lek Xanirva biti dijalizabilan.

Testovi koagulacije

Lek Xanirva ne zahteva rutinsko monitoriranje koagulacije. Međutim, merenje nivoa leka Xanirva može biti korisno u izuzetnim situacijama kada poznavanje izloženosti leku Xanirva može pomoći da se donese klinička odluka, npr. predoziranje i hitna hirurška intervencija.

Anti-FXa testovi sa lekom Xanirva-(rivaroksaban) specifičnim kalibratorima za merenje nivoa rivaroksabana su sada komercijalno dostupni. Ako je klinički indikovano, hemostatski status se takođe može proceniti pomoću protrombinskog vremena (PT) korišćenjem Neoplastina kao što je opisano u Sažetku Karakteristika Leka.

Sledeći testovi koagulacije su povećani: Protrombinsko vreme (PT), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT) i izračunat PT međunarodni normalizovani odnos (INR). Pošto je INR razvijen za procenu dejstva AVK na PT, stoga nije prikladno koristiti INR za merenje aktivnosti leka Xanirva. Odluke o doziranju ili lečenju ne bi trebalo da se zasnivaju na rezultatima INR, osim kada se prelazi sa leka Xanirva na AVK kao što je gore opisano.

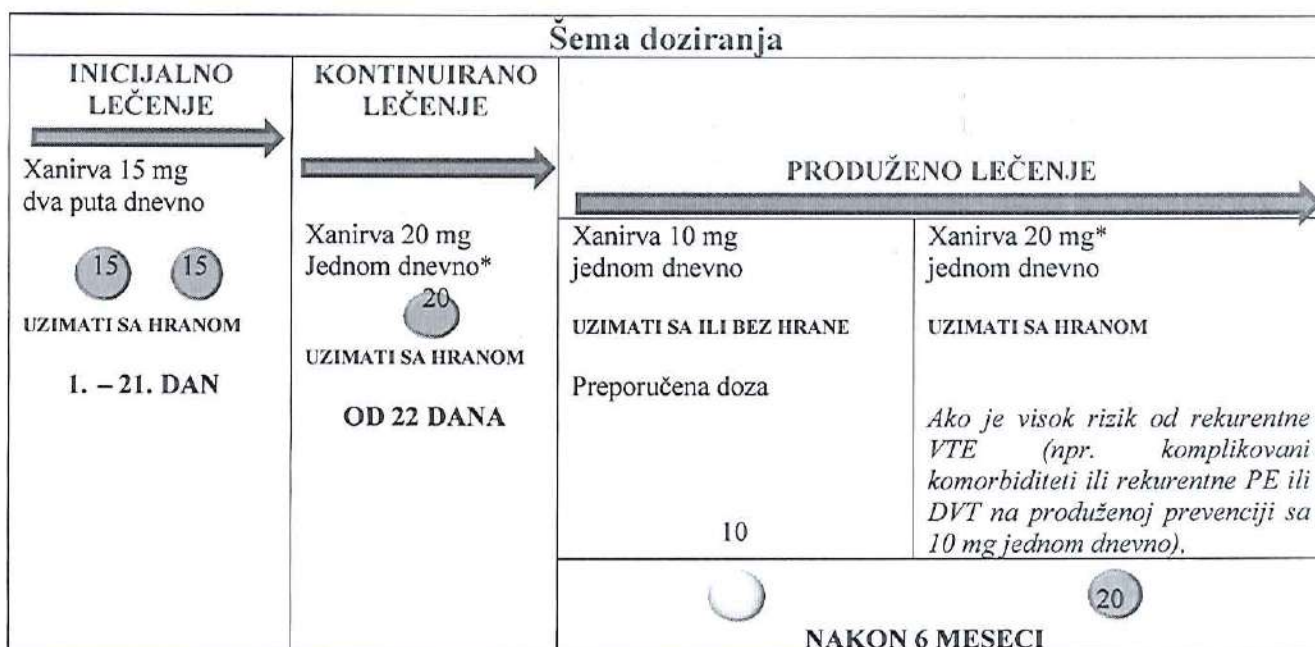
2. Odrasli i deca/adolescenti: Lečenje DVT i PE i prevencija rekurentne DVT i PE

Lečenje DVT i PE i prevencija rekurentne DVT i PE kod odraslih i dece (**ne preporučuje se za upotrebu kod hemodinamski nestabilnih pacijenata sa PE**).

Preporuke za doziranje

Odrasli

Odrasli pacijenti se inicijalno leče sa 15 mg **dva puta dnevno** tokom prve tri nedelje. Ovo inicijalno lečenje je praćeno sa 20 mg **jednom dnevno** tokom kontinuiranog perioda lečenja.



*Pacijentima sa DVT/PE i oštećenjem bubrega može se razmotriti smanjenje doze

Kada je indikovana produžena prevencija rekurentne DVT i PE (nakon završetka terapije od najmanje 6 meseci za DVT ili PE), **preporučena doza je 10 mg jednom dnevno**. Kod pacijenata za koje se smatra da su pod visokim rizikom od rekurentne DVT ili PE, kao što su oni sa komplikovanim komorbiditetima, ili kod kojih je došlo do razvoja **rekurentne DVT ili PE tokom produžene prevencije** sa lekom Xanirva 10 mg jednom dnevno, treba uzeti u **obzir** dozu leka Xanirva **20 mg jednom dnevno**.

Lek Xanirva, 10 mg se **NE** preporučuje za prvih 6 meseci lečenja DVT ili PE.

ZENTIVA

Deca

Xanirva, 15 mg tablete/kapsule, Xanirva, 20 mg tablete mogu se koristiti da bi se postigla odgovarajuća doza zasnovana na telesnoj težini.

- Za decu i adolescente telesne težine ≥ 30 i < 50 kg, koristite tabletu ili kapsulu od **15 mg**.
- Za decu i adolescente telesne težine ≥ 50 kg, koristite tabletu od **20 mg**.
- Za pacijente sa telesnom težinom manjom od 30 kg videti Sažetak Karakteristika Leka rivaroksabana koji sadrži riavaroksaban u obliku granula za oralnu suspenziju.

Lečenje venske tromboembolije (VTE) i prevencija rekurentne VTE kod dece i adolescenata mladih od 18 godina i telesne težine veće od 50 kg nakon najmanje 5 dana od inicijalne parenteralne antikoagulantne terapije.

Pacijenti sa oštećenjem bubrega:

Odrasli

Lek Xanirva treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega i ne preporučuje se kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 15 ml/min. Ograničeni klinički podaci za pacijente sa teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 15-29 ml/min) ukazuju da su koncentracije rivaroksabana u plazmi signifikantno povećane. Zbog toga, lek Xanirva treba koristiti sa oprezom kod ovih pacijenata.

Pacijentima sa umerenim (klirens kreatinina 30-49 ml/min) ili teškim (15-29 ml/min) oštećenjem bubrega koji se leče od akutnog DVT, akutnog PE i prevencija rekurentne DVT i PE ne zahteva smanjenje doze.

Međutim, tokom nastavljene faze lečenja, treba razmotriti smanjenje doze sa 20 mg jednom dnevno na 15 mg jednom dnevno ako pacijentov procenjeni rizik od krvarenja nadmašuje rizik od rekurentne DVT i PE. Preporuka za upotrebu 15 mg je zasnovana na farmakokinetičkom modelu (PK) i nije ispitivana u ovim kliničkim uslovima. Kada je preporučena doza 10 mg jednom dnevno, nije neophodno prilagođavanje doze u odnosu na preporučenu dozu.

Lek Xanirva treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa oštećenjem bubrega koji istovremeno primaju druge lekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi.

Deca

Nije potrebno prilagođavanje doze za decu i adolescente sa blagim oštećenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije: $50 \text{ ml} \leq 80 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), na osnovu podataka kod odraslih i ograničenih podataka kod pedijatrijskih pacijenata.

Lek Xanirva se ne preporučuje kod dece i adolescenata sa umerenim ili teškim oštećenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), pošto nema dostupnih kliničkih podataka.

ZENTIVA

Trajanje terapije:

Trajanje terapije treba da bude individualna, nakon procene koristi terapije u odnosu na rizik od krvarenja. Preporučuje se klinički nadzor u skladu sa antikoagulantnom praksom tokom celog perioda lečenja.

Propuštena doza:

Period lečenja dva puta dnevno:

Ako se propusti doza tokom faze lečenja sa 15 mg dva puta dnevno (1 - 21. dan), pacijent treba odmah da uzme lek Xanirva da bi obezbedio unos od 30 mg leka Xanirva dnevno. U ovom slučaju mogu se uzeti dve tablete od 15 mg odjednom. Pacijent treba da nastavi sa redovnim uzimanjem 15 mg dva puta dnevno narednog dana, kao što je preporučeno.

Period lečenja jednom dnevno:

Ako se propusti doza tokom faze lečenja jednom dnevno (od 22. dana), pacijent treba odmah da uzme lek Xanirva i da nastavi narednog dana sa uzimanjem jednom dnevno kako je preporučeno. Dozu ne treba udvostručiti u toku istog dana da bi se nadoknadila propuštena doza.

Peroralno uzimanje

Lek Xanirva, **15 mg** tablete ili kapsule i **20 mg** tablete ili kapsule **se moraju uzimati sa hranom**. Uzimanje ovih doza sa hranom u isto vreme podržava potrebnu apsorpciju leka, čime se obezbeđuje visoka peroralna bioraspoloživost.

Za pacijente koji nisu u mogućnosti da progutaju celu tabletu/kapsulu:

- **tableta se može zdrobiti i pomešati** sa vodom ili pireom od jabuke neposredno pre upotrebe, a zatim primenjivati peroralno.

Nakon davanja zdrobljenih/prosutih Xanirva 15 mg ili 20 mg film obloženih tableta/tvrđih kapsula, doza treba odmah biti praćena sa hranom.

Sadržaj posipane kapsule Xanirva se takođe može dati kroz želudačne sonde.

Zdrobljena tableta Xanirva se takođe može davati i kroz želudačne sonde nakon potvrde da je sonda pravilno postavljena u želudac. Zdrobljenu tabletu treba primeniti u maloj količini vode putem želudačne sonde, nakon čega sondu treba isprati vodom. Nakon primene zdrobljenih film obloženih tableta Xanirva od 15 mg ili 20 mg, doza treba odmah biti praćena sa enteralnom ishranom.

Perioperativno zbrinjavanje

Ukoliko je potrebno sprovesti invazivnu proceduru ili hiruršku intervenciju, Xanirva 15/20 mg, ako je moguće, treba prekinuti najmanje 24 sata pre intervencije, a na osnovu kliničke procene lekara. Ako se procedura ne može odložiti, treba proceniti povećan rizik od krvarenja zbog Xanirva u odnosu na hitnost intervencije.

Lečenje lekom Xanirva treba ponovo započeti što je pre moguće nakon invazivne procedure ili hirurške intervencije, pod uslovom da to dozvoljava klinička situacija, a koja je potvrđena od strane lekara.

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

ZENTIVA

Kada se izvodi neuraksijalna anestezija (spinalna/epiduralna anestezija) ili spinalna/epiduralna punkcija, pacijenti koji se leče antitrombotičkim lekovima su pod rizikom od razvoja epiduralnog ili spinalnog hematoma koji može dovesti do dugotrajne ili permanentne paralize.

Rizik se može povećati od:

- postoperativne primene stalnih epiduralnih katetera;
- istovremene upotrebe lekova koji utiču na hemostazu;
- traumatske ili ponovljene epiduralne ili spinalne punkcije.

Pacijente treba često monitorirati zbog znakova i simptoma neurološkog oštećenja (npr. utrnulost ili slabost nogu, disfunkcija creva ili bešike). Ako se primeti neurološka kompresija, neophodna je hitna uspostava dijagnoze i lečenje. Pre neuraksijalne intervencije, lekar treba da razmotri potencijalnu korist u odnosu na rizik kod pacijenata koji primaju antikoagulanse ili kod pacijenata koji će primiti antikoagulanse radi tromboprotekcionisanja. Ne postoji kliničko iskustvo sa upotrebom Xanirva od 15 mg ili 20 mg u ovim situacijama.

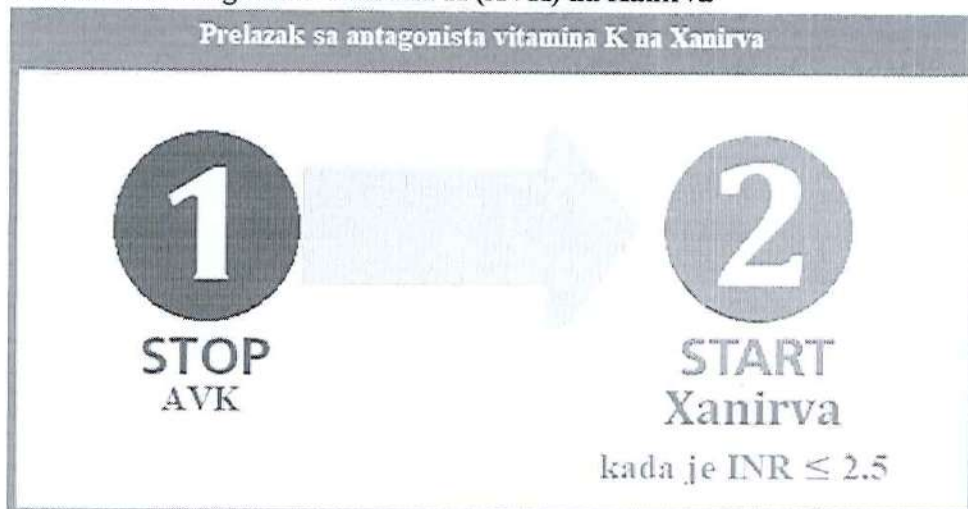
Da bi se smanjio potencijalni rizik od krvarenja koji je povezan sa istovremenom primenom Xanirva i neuraksijalne (epiduralne/spinalne) anestezije ili spinalne punkcije, treba razmotriti farmakokinetički profil Xanirva. Postavljanje ili uklanjanje epiduralnog katetera ili lumbalne punkcije najbolje je uraditi kada se proceni da je antikoagulantno dejstvo Xanirva nizak. Međutim, nije poznato tačno vreme koje je potrebno za postizanje dovoljno niskog antikoagulantnog dejstva kod svakog pacijenta i treba ga odmeriti prema hitnosti dijagnostičke procedure. Za postavljanje/uklanjanje epiduralnog katetera i na osnovu opštih farmakokinetičkih (FK) karakteristika, najmanje 2 puta poluvreme eliminacije, tj. najmanje 18 sati kod mladih pacijenata i 26 sati kod starijih pacijenata treba da prođe nakon poslednje primene Xanirva (videti odeljak 5.2 u SKL). Nakon uklanjanja katetera, trebalo bi da prođe najmanje 6 sati pre nego što se primeni sledeća doza Xanirva.

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

Nema dostupnih podataka o postavljanju ili uklanjanju neuraksijalnog katetera kod dece dok su na terapiji sa lekom Xanirva. Prekinite primenu leka Xanirva i razmotriti primenu parenteralnog antikoagulantnog kratkog dejstva.

ZENTIVA

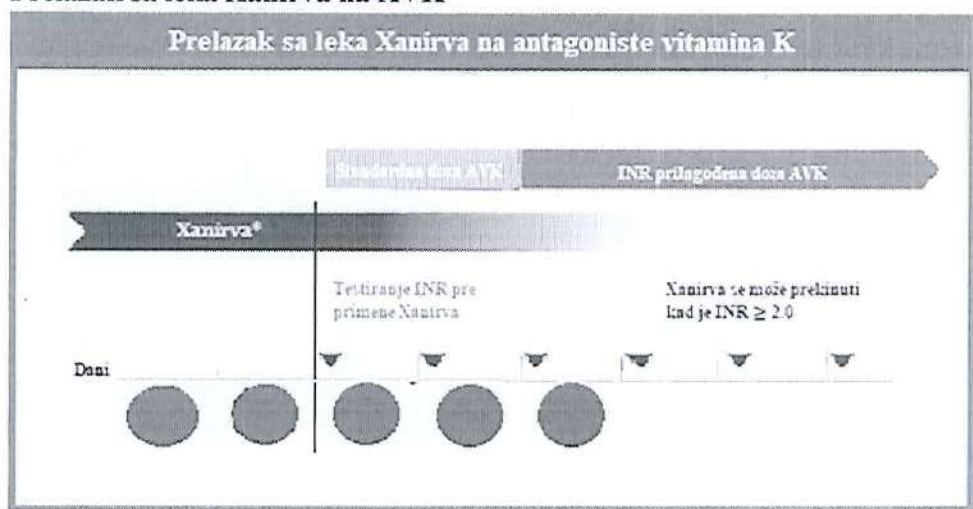
Prelazak sa antagonista vitamina K (AVK) na Xanirva



Za pacijente koji se leče za DVT, PE i prevencije rekurentne DVT i PE, lečenje sa AVK treba prekinuti i započeti terapiju lekom Xanirva kada je $INR \leq 2.5$.

Merenje INR-a nije prikladno za merenje antikoagulantne aktivnosti leka Xanirva, i stoga ga ne treba koristiti za ovu svrhu. Lečenje samo sa lekom Xanirva ne zahteva rutinsko monitoriranje koagulacije.

Prelazak sa leka Xanirva na AVK



*Videti preporuku za doziranje za potrebnu dnevnu dozu

Tokom prelaska na drugu terapiju važno je obezbediti adekvatnu antikoagulaciju uz minimiziranje rizika od krvarenja.

Prilikom prelaska na AVK, lek Xanirva i AVK bi trebalo da se preklapaju sve dok je $INR \geq 2.0$. Tokom prva dva dana perioda prelaska, treba primeniti standardno početno doziranje AVK, nakon čega sledi doziranje AVK vođeno testiranjem INR.

Merenje INR-a nije adekvatno za merenje antikoagulantne aktivnosti leka Xanirva. Dok su pacijenti i na leku Xanirva i na AVK, INR bi trebalo da se testira sledećeg dana, neposredno pre sledeće doze leka Xanirva (ali ne unutar 24 sata od prethodne doze; ili ranije i lek Xanirva će interferirati sa rezultatom INR). Kada se lek Xanirva prekine, nakon 24 sata, vrednosti INR-a verodostojno odražavaju doziranje AVK.

Prelazak sa parenteralnih antikoagulanasa na lek Xanirva

- Pacijenti sa kontinuiranom parenteralnom primenom leka, kao što je intravenski nefrakcionisani heparin: terapiju lekom Xanirva treba započeti u vreme prekida parenteralne terapije.
- Pacijenti sa parenteralnim lekom na fiksnoj šemi doziranja kao što je heparin niske molekularne težine (LMVH): prekinuti parenteralnu primenu leka i započeti sa lekom Xanirva od 0 do 2 sata pre vremena sledeće zakazane primene parenteralnog leka.

Prelazak sa leka Xanirva na parenteralne antikoagulanse

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

Kontraindikacije

Kao i svi antikoagulansi, lek Xanirva može povećati rizik od krvarenja. Zbog toga je lek Xanirva kontraindikovao kod pacijenata:

- Sa klinički značajnim krvarenjem
- Sa lezijom ili stanjem ako se smatra da postoji značajan rizik od velikih krvarenja. Ovo može uključivati trenutnu ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju, prisustvo malignih neoplazmi sa visokim rizikom od krvarenja, nedavnu povredu mozga ili kičme, nedavnu operaciju mozga, kičme ili oftalmološka operacija, nedavna intrakranijalna hemoragija, poznate ili sumnjivih varikoza jednjaka, arterijsko-venskih malformacija, vaskularni aneurizmi ili velike intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti
- Istovremeno lečenje sa bilo kojim drugim antikoagulantima, npr. nefrakcionisani heparin (UFH), heparini niske molekularne težine (LMVH) (enoksaparin, dalteparin, itd.), derivatima heparina (fondaparinuks, itd.), oralnim antikoagulantima (varfarin, dabigatran eteksilat, apiksaban, itd.) osim pod okolnostima prelaska na terapiju ili sa lekom [Proizvoda ime] ili kada se UFH daje u dozama neophodnim za održavanje otvorenog centralnog venskog ili arterijskog katetera
- Sa oboljenjem jetre udruženo sa koagulopatijom i klinički relevantnim rizikom od krvarenja, uključujući pacijente sa cirozom po Child-Pugh klasi B i C

Lek Xanirva je takođe kontraindikovao u sledećim situacijama:

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci
- Tokom trudnoće. Žene u reproduktivnom periodu treba da izbegavaju trudnoću tokom lečenja lekom Xanirva
- Tokom dojenja. Mora se doneti odluka da li da se prekine dojenje ili da se prekine/uzdržati se od terapije

Posebne populacije

ZENTIVA

Rizik od krvarenja se povećava sa starenjem. Nekoliko podgrupa pacijenata je pod povećanim rizikom od krvarenja i treba ih pažljivo monitorirati za pojavu znakova i simptoma komplikacija usled krvarenja. Odluku o lečenju kod ovih pacijenata treba doneti nakon procene koristi terapije u odnosu na rizik od krvarenja:

- **Pacijenti sa oštećenjem bubrega**
 - o Za odrasle, videti odeljak „Preporuke za doziranje” za pacijente sa oštećenjem bubrega
 - o Za decu i adolescente sa telesnom težinom većom od 30 kg nije potrebno prilagođavanje doze sa blagim oštećenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije: 50-80 ml/min/1,73m²), na osnovu podataka kod odraslih i ograničenih podataka kod pedijatrijskih pacijenata.
 - o Lek Xanirva se ne preporučuje kod pedijatrijske dece/adolescenata sa umerenim ili teškim oštećenjem bubrega (brzina glomerularne filtracije <50 ml/min/1,73m²), pošto nema dostupnih kliničkih podataka.
- **Pacijenti koji istovremeno primaju druge lekove:**
 - o Upotreba leka Xanirva se ne preporučuje sa sistemskim azolnim antimikoticima (kao što su ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol) ili inhibitorima HIV proteaze (npr. ritonavir)
 - o Potreban je oprez kod pacijenata koji istovremeno primaju lekove koji utiču na hemostazu kao što su NSAIL-i, acetilsalicilna kiselina (ASK), inhibitori agregacije trombocita ili selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) i inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i norepinefrina (SNRI)
 - o Studije interakcije su sprovedene samo kod odraslih. Obim interakcija kod pedijatrijskoj populaciji nije poznat. Gore navedena upozorenja treba takođe uzeti u obzir i za pedijatrijsku populaciju.
- **Pacijenti sa drugim hemoragijskim faktorima rizika:**
- Kao i sa drugim antitromboticima, lek Xanirva se ne preporučuje kod pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja kao što su:
 - o kongenitalni ili stečeni poremećaji krvarenja
 - o teška nekontrolisana arterijska hipertenzija
 - o druge gastrointestinalne bolesti bez aktivne ulceracije koje potencijalno mogu da dovedu do komplikacija sa krvarenjem (npr. inflamatorna bolest creva, ezofagitis, gastritis i gastroezofagealna refluksna bolest)
 - o vaskularna retinopatija
 - o bronhiektazije ili istorija pulmonarnog krvarenja.
- **Pacijenti sa prostetskim valvulama:**

Bezbednost i efikasnost leka Xanirva nije ispitivana kod pacijenata sa prostetskim srčanim zaliscima; stoga, nema podataka koji bi podržali da lek Xanirva obezbeđuje adekvatnu antikoagulaciju kod ove populacije pacijenata. Lečenje sa lekom Xanirva se ne preporučuje za ove pacijente.

Predoziranje

Usled ograničene apsorpcije usled efekta plafona, ne očekuje se dalje povećanje prosečne izloženosti u plazmi pri suprat terapijskim dozama od 50 mg leka Xanirva i većim kod odraslih; međutim, nema podataka o suprat terapijskim dozama kod dece. Specifični reverzibilni agens (andeksanet alfa) koji antagonizuje farmakodinamičko dejstvo rivaroksabana je dostupan za odrasle, ali nije utvrđen kod dece (videti Sažetak

Karakteristika Leka za andeksanet alfa). U slučaju predoziranja, može se razmotriti upotreba aktivnog uglja za smanjenje apsorpcije.

Kako zbrinjavati komplikacije sa krvarenjem

Ukoliko dođe do komplikacija sa krvarenjem kod pacijenta koji prima lek Xanirva, sledeću primenu leka Xanirva treba odložiti ili se lečenje mora prekinuti, kako je odgovarajuće.

Individualno zbrinjavanje krvarenja može uključivati:

- Simptomatsko lečenje, kao što je mehanička kompresija, hirurška intervencija, nadoknada tečnosti i hemodinamska podrška, transfuzija krvnih proizvoda ili komponenenata.
- Ako se krvarenje ne može kontrolisati gore navedenim merama, mora se razmotriti primena specifičnog agensa za reverziju inhibitora faktora Xa (andeksanet alfa) ili specifičnog reverznog prokoagulantnog agensa kao što je koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC), aktiviranog koncentrata protrombinskog kompleksa (APCC) ili rekombinantnog faktor VIIa (r-FVIIa). Međutim, trenutno postoji veoma ograničeno kliničko iskustvo sa upotrebom ovih lekova kod odraslih i dece koja primaju lek Xanirva. Zbog visokog vezivanja za proteine plazme, ne očekuje se da će lek Xanirva biti dijalizabilan.

Testovi koagulacije

Lek Xanirva ne zahteva rutinsko monitoriranje koagulacije. Međutim, merenje nivoa leka Xanirva može biti korisno u izuzetnim situacijama kada poznavanje izloženosti leku Xanirva može pomoći da se donese klinička odluka, npr. predoziranje i hitna hirurška intervencija.

Anti-FXa testovi sa lekom Xanirva-(rivaroksaban) specifičnim kalibratorima za merenje nivoa rivaroksabana su sada komercijalno dostupni. Ako je klinički indikovano, hemostatski status se takode može proceniti pomoću protrombinskog vremena (PT) korišćenjem Neoplastina kao što je opisano u Sažetku Karakteristika Leka.

Sledeći testovi koagulacije su povećani: Protrombinsko vreme (PT), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT) i izračunat PT međunarodni normalizovani odnos (INR). Pošto je INR razvijen za procenu dejstva AVK na PT, stoga nije prikladno koristiti INR za merenje aktivnosti leka Xanirva. Odluke o doziranju ili lečenju ne bi trebalo da se zasnivaju na rezultatima INR, osim kada se prelazi sa leka Xanirva na AVK kao što je gore opisano.

3. Odrasli: Prevencija VTE kod odraslih pacijenata koji su podvrgnuti elektivnoj operaciji zamene kuka ili kolena

Preporuka za doziranje

Preporučena doza leka Xanirva, 10 mg uzeta peroralno, **jednom dnevno**. Inicijalnu dozu treba uzeti 6 do 10 sati nakon operacije, pod uslovom da je uspostavljena hemostaza.

Šema doziranja Individualno trajanje lečenja	
Xanirva 10 mg jednom dnevno*	
10	Uzimati sa ili bez hrane

Pacijenti sa oštećenjem bubrega:

Lek Xanirva treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa teškim (klirens kreatinina 15-29 ml/min) oštećenjem bubrega. Ne preporučuje se primena kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 15ml/min (videti odeljke 4.2 i 5.2 SKL).

Pacijenti sa blagim (klirens kreatinina 50-80 ml/min) ili umerenim (klirens kreatinina 30-49 ml/min) oštećenjem bubrega koji se leče za prevenciju VTE kod odraslih pacijenata koji su podvrgnuti elektivnoj operaciji zamene kuka ili kolena ne zahtevaju smanjenje doze.

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 30-49 ml/min) koji istovremeno primaju druge lekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi, lek Xanirva treba primenjivati sa oprezom.

Trajanje terapije:

Dužina lečenja zavisi od individualnog rizika za pacijenta od venske tromboembolije, što je određeno vrstom ortopedске hirurške intervencije.

- Za pacijente koji su podvrgnuti velikoj operaciji zamene kuka, preporučuje se dužina lečenja od 5 nedelja
- Za pacijente koji su podvrgnuti velikoj operaciji zamene kolena, preporučuje se dužina lečenja od 2 nedelje.

Propuštena doza:

Ako se propusti doza, pacijent treba odmah da uzme lek Xanirva i da nastavi narednog dana sa uzimanjem jednom dnevno kao i ranije. Dozu ne treba udvostručiti u toku istog dana kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Peroralno uzimanje

Lek Xanirva, 10 mg tablete ili kapsule se mogu uzimati sa ili bez hrane.

Za pacijente koji nisu u mogućnosti da progutaju celu tabletu/kapsulu:

- **tableta se može zdrobiti i pomešati** sa vodom ili pireom od jabuke neposredno pre upotrebe, a zatim primenjivati peroralno.

Sadržaj posipane kapsule Xanirva se takođe može dati kroz želudačne sonde.

Zdrobljena tableta Xanirva se takođe može davati i kroz želudačne sonde nakon potvrde da je sonda pravilno postavljena u želudac. Zdrobljenu tabletu treba primeniti u maloj količini vode putem želudačne sonde, nakon čega sondu treba isprati vodom. Nakon primene zdrobljenih film obloženih tableta Xanirva od 15 mg ili 20 mg, doza treba odmah biti praćena sa enteralnom ishranom.

Perioperativno zbrinjavanje

Ukoliko je potrebno sprovesti invazivnu proceduru ili hiruršku intervenciju, lek Xanirva, 10 mg, ako je moguće, treba prekinuti najmanje 24 sata pre intervencije, a na osnovu kliničke procene lekara. Ako se procedura ne može odložiti, treba proceniti povećan rizik od krvarenja zbog leka Xanirva u odnosu na hitnost intervencije.

Lečenje lekom Xanirva treba ponovo započeti što je pre moguće nakon invazivne procedure ili hirurške intervencije, pod uslovom da to dozvoljava klinička situacija, a koja je potvrđena od strane lekara koji leči.

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Kada se izvodi neuraksijalna anestezija (spinalna/epiduralna anestezija) ili spinalna/epiduralna punkcija, pacijenti koji se leče antitrombotičkim lekovima za prevenciju tromboembolijskih komplikacija su pod rizikom od razvoja epiduralnog ili spinalnog hematoma koji može dovesti do dugotrajne ili permanentne paralize.

Rizik se može povećati od:

- postoperativne primene stalnih epiduralnih katetera;
- istovremene upotrebe lekova koji utiču na hemostazu;
- traumatske ili ponovljene epiduralne ili spinalne punkcije.

Pacijente treba često monitorirati zbog znakova i simptoma neurološkog oštećenja (npr. utrnulost ili slabost nogu, disfunkcija creva ili bešike). Ako se primeti neurološka kompresija, neophodna je hitna uspostava dijagnoze i lečenje. Pre neuraksijalne intervencije, lekar treba da razmotri potencijalnu korist u odnosu na rizik kod pacijenata koji primaju antikoagulanse ili kod pacijenata koji će primiti antikoagulanse radi tromboprolifakse.

Da bi se smanjio potencijalni rizik od krvarenja koji je povezan sa istovremenom primenom Xanirva i neuraksijalne (epiduralne/spinalne) anestezije ili spinalne punkcije, treba razmotriti farmakokinetički profil Xanirva. Postavljanje ili uklanjanje epiduralnog katetera ili lumbalne punkcije najbolje je uraditi kada se proceni da je antikoagulantno dejstvo leka Xanirva nizak. Međutim, nije poznato tačno vreme koje je potrebno za postizanje dovoljno niskog antikoagulantnog dejstva kod svakog pacijenta.

ZENTIVA

Za postavljanje/uklanjanje epiduralnog katetera i na osnovu opštih farmakokinetičkih (FK) karakteristika, najmanje 2 puta poluvreme eliminacije, tj. najmanje 18 sati kod mladih pacijenata i 26 sati kod starijih pacijenata treba da prođe nakon poslednje primene Xanirva (videti odeljak 5.2 u SKL). Nakon uklanjanja katetera, trebalo bi da prođe najmanje 6 sati pre nego što se primeni sledeća doza Xanirva.

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

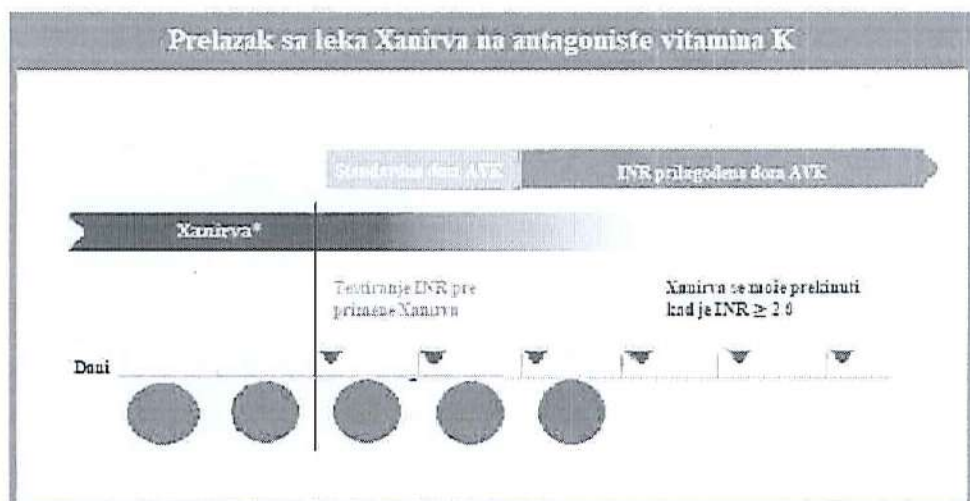
Prelazak sa antagonista vitamina K (AVK) na lek Xanirva



Za pacijente koji se leče od TDV, PE i prevencije rekurentne TDVi PE, lečenje sa AVK treba prekinuti i započeti terapiju lekom Xanirva kada je $INR \leq 2.5$.

Merenje INR-a nije prikladno za merenje antikoagulantne aktivnosti leka Xanirva, i stoga ga ne treba koristiti za ovu svrhu. Lečenje samo sa lekom Xanirva ne zahteva rutinsko monitoriranje koagulacije.

Prelazak sa leka Xanirva na AVK



*Videti

preporuku za doziranje za potrebnu dnevnu dozu

ZENTIVA

Tokom prelaska na drugu terapiju važno je obezbediti adekvatnu antikoagulaciju uz minimiziranje rizika od krvarenja.

Prilikom prelaska na AVK, lek Xanirva i AVK bi trebalo da se preklapaju sve dok je $INR \geq 2,0$. Tokom prva dva dana perioda prelaska, treba primeniti standardno početno doziranje AVK, nakon čega sledi doziranje AVK vođeno testiranjem INR.

Merenje INR-a nije adekvatno za merenje antikoagulantne aktivnosti leka Xanirva. Dok su pacijenti i na leku Xanirva i na AVK, INR bi trebalo da se testira sledećeg dana, neposredno pre sledeće doze leka Xanirva (ali ne unutar 24 sata od prethodne doze; ili ranije i lek Xanirva će interferirati sa rezultatom INR). Kada se lek Xanirva prekine, nakon 24 sata, vrednosti INR-a verodostojno odražavaju doziranje AVK.

Prelazak sa parenteralnih antikoagulanasa na lek Xanirva

- Pacijenti sa kontinuiranom parenteralnom primenom leka, kao što je intravenski nefrakcionisani heparin: terapiju lekom Xanirva treba započeti u vreme prekida parenteralne terapije.
- Pacijenti sa parenteralnim lekom na fiksnoj šemi doziranja kao što je heparin niske molekularne težine (LMVH): prekinuti parenteralnu primenu leka i započeti sa lekom Xanirva od 0 do 2 sata pre vremena sledeće zakazane primene parenteralnog leka.

Prelazak sa leka Xanirva na parenteralne antikoagulanse

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

Kontraindikacije

Kao i svi antikoagulansi, lek Xanirva može povećati rizik od krvarenja. Zbog toga je lek Xanirva kontraindikovao kod pacijenata:

- Sa klinički signifikantnim krvarenjem
- Sa lezijom ili stanjem ako se smatra da postoji signifikantan rizik od velikih krvarenja. Ovo može uključivati trenutnu ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju, prisustvo malignih neoplazmi sa visokim rizikom od krvarenja, nedavnu povredu mozga ili kičme, nedavnu operaciju mozga, kičme ili oftalmološka operacija, nedavna intrakranijalna hemoragija, poznate ili sumnjivih varikoza jednjaka, arterijsko-venskih malformacija, vaskularni aneurizmi ili velike intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti
- Istovremeno lečenja sa bilo kojim drugim antikoagulansima, npr. nefrakcionisani heparin (UFH), heparini niske molekularne težine (LMVH) (enoksaparin, dalteparin, itd.), derivatima heparina (fondaparinuks, itd.), oralnim antikoagulansima (varfarin, dabigatran eteksilat, apiksaban, itd.) osim pod okolnostima prelaska na terapiju ili sa lekom [Proizvoda ime] ili kada se UFH daje u dozama neophodnim za održavanje otvorenog centralnog venskog ili arterijskog katetera
- Sa oboljenjem jetre udruženo sa koagulopatijom i klinički relevantnim rizikom od krvarenja, uključujući pacijente sa cirozom po Child-Pugh klasi B i C

Lek Xanirva je takođe kontraindikovao u sledećim situacijama:

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci

ZENTIVA

- Tokom trudnoće. Žene u reproduktivnom periodu treba da izbegavaju trudnoću tokom lečenja lekom Xanirva
- Tokom dojenja. Mora se doneti odluka da li da se prekine dojenje ili da se prekine/uzdrži se od terapije

Posebne populacije

Rizik od krvarenja se povećava sa starenjem. Nekoliko podgrupa pacijenata je pod povećanim rizikom od krvarenja i treba ih pažljivo monitorirati za znake i simptoma komplikacija usled krvarenja.

Kod pacijenata koji primaju Xanirva za prevenciju VTE nakon elektivne operacije zamene kuka ili kolena, to se može uraditi redovnim fizičkim pregledom pacijenata, pažljivim praćenjem drenaže hirurške rane i periodičnim merenjem hemoglobina. Svaki neobjašnjivi pad hemoglobina ili krvnog pritiska trebalo bi da dovede do traženja mesta krvarenja.

Odluku o lečenju kod ovih pacijenata treba doneti nakon procene koristi terapije u odnosu na rizik od krvarenja:

- **Pacijenti sa oštećenjem bubrega**
 - o videti odeljak „Preporuke za doziranje” za pacijente sa oštećenjem bubrega
- **Pacijenti koji istovremeno primaju druge lekove:**
 - o Upotreba leka Xanirva se ne preporučuje sa sistemskim azolnim antimikoticima (kao što su ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol) ili inhibitorima HIV proteaze (npr. ritonavir)
 - o Potreban je oprez kod pacijenata koji istovremeno primaju lekove koji utiču na hemostazu kao što su NSAIL-i, acetilsalicilna kiselina (ASK), inhibitori agregacije trombocita ili selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) i inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i norepinefrina (SNRI)
- **Pacijenti sa drugim hemoragijskim faktorima rizika:**
- Kao i sa drugim antitromboticima, lek Xanirva se ne preporučuje kod pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja kao što su:
 - o kongenitalni ili stečeni poremećaji krvarenja
 - o teška nekontrolisana arterijska hipertenzija
 - o druge gastrointestinalne bolesti bez aktivne ulceracije koje potencijalno mogu da dovedu do komplikacija sa krvarenjem (npr. inflamatorna bolest creva, ezofagitis, gastritis i gastroezofagealna refluksna bolest)
 - o vaskularna retinopatija
 - o bronhiektazije ili istorija pulmonarnog krvarenja.
- **Pacijenti sa prostetskim valvulama:**

Bezbednost i efikasnost leka Xanirva nije ispitivana kod pacijenata sa prostetskim srčanim zaliscima; stoga, nema podataka koji bi podržali da lek Xanirva obezbeđuje adekvatnu antikoagulaciju kod ove populacije pacijenata. Lečenje sa lekom Xanirva se ne preporučuje za ove pacijente.

Predoziranje

Usled ograničene apsorpcije usled efekta plafona, ne očekuje se dalje povećanje prosečne izloženosti u plazmi pri suprat terapijskim dozama od 50 mg leka Xanirva i većim. U slučaju predoziranja, može se razmotriti upotreba aktivnog uglja za smanjenje apsorpcije.

Kako zbrinjavati komplikacije sa krvarenjem

Ukoliko dođe do komplikacija sa krvarenjem kod pacijenta koji prima lek Xanirva, sledeću primenu leka Xanirva treba odložiti ili se lečenje mora prekinuti, kako je odgovarajuće.

Individualno zbrinjavanje krvarenja može uključivati:

- Simptomatsko lečenje, kao što je mehanička kompresija, hirurška intervencija, nadoknada tečnosti i hemodinamska podrška, transfuzija krvnih proizvoda ili komponenenata.
- Ako se krvarenje ne može kontrolisati gore navedenim merama, mora se razmotriti primena specifičnog agensa za reverziju inhibitora faktora Xa (andeksanet alfa) ili specifičnog reverznog prokoagulantnog agensa kao što je koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC), aktiviranog koncentrata protrombinskog kompleksa (APCC) ili rekombinantnog faktor VIIa (r-FVIIa). Međutim, trenutno postoji veoma ograničeno kliničko iskustvo sa upotrebom ovih lekova kod odraslih i dece koja primaju lek Xanirva. Zbog visokog vezivanja za proteine plazme, ne očekuje se da će lek Xanirva biti dijalizabilan.

Testovi koagulacije

Lek Xanirva ne zahteva rutinsko monitoriranje koagulacije. Međutim, merenje nivoa leka Xanirva može biti korisno u izuzetnim situacijama kada poznavanje izloženosti leku Xanirva može pomoći da se donese klinička odluka, npr. predoziranje i hitna hirurška intervencija.

Anti-FXa testovi sa lekom Xanirva-(rivaroksaban) specifičnim kalibratorima za merenje nivoa rivaroksabana su sada komercijalno dostupni. Ako je klinički indikovano, hemostatski status se takode može proceniti pomoću protrombinskog vremena (PT) korišćenjem Neoplastina kao što je opisano u Sažetku Karakteristika Leka.

Sledeći testovi koagulacije su povećani: Protrombinsko vreme (PT), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT) i izračunat PT međunarodni normalizovani odnos (INR). Pošto je INR razvijen za procenu dejstva AVK na PT, stoga nije prikladno koristiti INR za merenje aktivnosti leka Xanirva. Odluke o doziranju ili lečenju ne bi trebalo da se zasnivaju na rezultatima INR, osim kada se prelazi sa leka Xanirva na AVK kao što je gore opisano.

4. Odrasli: Upotreba kod bolesti koronarnih arterija (BKA) i bolesti perifernih arterija (BPA)

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

Preporuke za doziranje

Pacijenti koji uzimaju lek Xanirva 2,5 mg dva puta dnevno takođe treba da uzimaju dnevnu dozu od 75-100 mg acetilsalicilne kiseline (ASK).

Šema doziranja Individualno trajanje lečenja*	
Xanirva 2,5 mg dva puta dnevno*	
	Uzimati sa ili bez hrane

* Videti preporuku za doziranje za potrebnu dnevnu dozu

Bezbednost i efikasnost leka Xanirva 2,5 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa ASK plus klopidoĝrel/tiklopidin su ispitivani samo kod pacijenata sa nedavnim AKS (videti ispod).

Dvostruka antitrombotična terapija nije ispitivana u kombinaciji sa lekom Xanirva 2,5 mg dva puta dnevno kod pacijenata sa BKA i/ili BPA.

Pacijenti sa oštećenjem bubrega:

Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 50-80 ml/min) ili umerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 30-49 ml/min). Lek Xanirva treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 15-29 ml/min) i ne preporučuje se kod pacijenata sa klirensom kreatinina < 15ml/min.

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 30-49 ml/min) koji istovremeno primaju druge lekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi, lek Xanirva treba koristiti sa oprezom.

Trajanje terapije:

Trajanje lečenja treba odrediti za svakog pojedinačnog pacijenta na osnovu redovnih procena i treba uzeti u obzir rizik od trombotskih događaja u odnosu na rizike od krvarenja.

Propuštena doza:

ZENTIVA

Ako je doza propuštena, pacijent treba da nastavi sa redovnom dozom leka Xanirva 2,5 mg kao što je preporučeno u predviđeno zakazano vreme. Dozu ne treba udvostručiti da bi se nadoknadila propuštena doza.

Peroralno uzimanje

Lek Xanirva, 2,5 mg tablete ili kapsule se mogu uzimati sa ili bez hrane.

Za pacijente koji nisu u mogućnosti da progutaju celu tabletu/kapsulu:

- **tableta se može zdrobiti i pomešati sa vodom ili pireom od jabuke neposredno pre upotrebe, a zatim primenjivati peroralno.**

Sadržaj posipane kapsule Xanirva se takođe može dati kroz želudačne sonde.

Zdrobljena tableta Xanirva se takođe može davati i kroz želudačne sonde nakon potvrde da je sonda pravilno postavljena u želudac. Zdrobljenu tabletu treba primeniti u maloj količini vode putem želudačne sonde, nakon čega sondu treba isprati vodom. Nakon primene zdrobljenih film obloženih tableta Xanirva od 15 mg ili 20 mg, doza treba odmah biti praćena sa enteralnom ishranom.

Perioperativno zbrinjavanje

Ukoliko je potrebno sprovesti invazivnu proceduru ili hiruršku intervenciju, lek Xanirva 15/20 mg, ako je moguće, treba prekinuti najmanje 24 sata pre intervencije, a na osnovu kliničke procene lekara. Ako se procedura ne može odložiti, treba proceniti povećan rizik od krvarenja zbog leka Xanirva u odnosu na hitnost intervencije.

Lečenje lekom Xanirva treba ponovo započeti što je pre moguće nakon invazivne procedure ili hirurške intervencije, pod uslovom da to dozvoljava klinička situacija, a koja je potvrđena od strane lekara koji leči.

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Kada se izvodi neuraksijalna anestezija (spinalna/epiduralna anestezija) ili spinalna/epiduralna punkcija, pacijenti koji se leče antitrombotičkim lekovima za prevenciju tromboembolijskih komplikacija su pod rizikom od razvoja epiduralnog ili spinalnog hematoma koji može dovesti do dugotrajne ili permanentne paralize.

Rizik se može povećati od:

- postoperativne primene stalnih epiduralnih katetera;
- istovremene upotrebe lekova koji utiču na hemostazu;
- traumatske ili ponovljene epiduralne ili spinalne punkcije.

Pacijente treba često monitorirati zbog znakova i simptoma neurološkog oštećenja (npr. utrnulost ili slabost nogu, disfunkcija creva ili bešike). Ako se primeti neurološka kompresija, neophodna je hitna uspostava dijagnoze i lečenje. Pre neuraksijalne intervencije, lekar treba da razmotri potencijalnu korist u odnosu na rizik kod pacijenata koji primaju antikoagulanse ili kod pacijenata koji će primiti antikoagulanse radi tromboprotekcije.

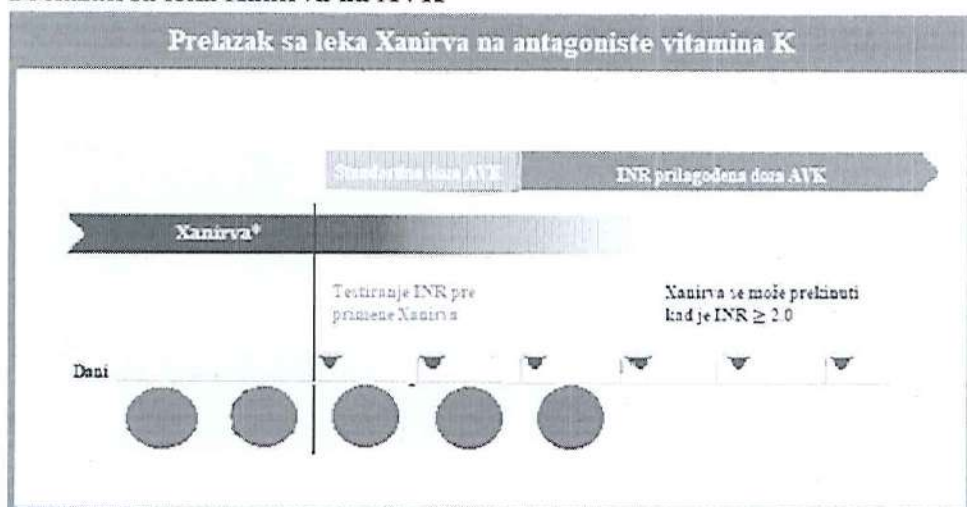
ZENTIVA

Nema kliničkog iskustva sa primenom leka Xanirva, 2,5 mg samo sa ASK ili sa ASK plus klopidogrelom ili tiklopidinom u ovim situacijama. Da bi se smanjio potencijalni rizik od krvarenja povezano sa istovremenom primenom leka Xanirva i neuraksijalne (epiduralne/spinalne) anestezije ili spinalne punkcije, treba razmotriti farmakokinetički profil leka Xanirva. Postavljanje ili uklanjanje epiduralnog katetera ili lumbalne punkcije najbolje se izvodi kada se proceni da je antikoagulantno dejstvo leka Xanirva nizak. Međutim, nije poznato tačno vreme koje je potrebno za postizanje dovoljno niskog antikoagulantnog dejstva kod svakog pacijenta. Primenu inhibitora agregacije trombocita treba prekinuti kao što je navedeno u informacijama o propisivanju od strane proizvođača.

Prelazak sa antagonist vitamina K (AVK) na lek Xanirva

Merenje INR-a nije prikladno za merenje antikoagulantne aktivnosti leka Xanirva, i stoga ga ne treba koristiti za ovu svrhu. Lečenje samo sa lekom Xanirva ne zahteva rutinsko monitoriranje koagulacije.

Prelazak sa leka Xanirva na AVK



*Videti

preporuku za doziranje za potrebnu dnevnu dozu

Tokom prelaska na drugu terapiju važno je obezbediti adekvatnu antikoagulaciju uz minimiziranje rizika od krvarenja.

Prilikom prelaska na AVK, lek Xanirva i AVK bi trebalo da se preklapaju sve dok je INR ≥ 2.0 . Tokom prva dva dana perioda prelaska, treba primeniti standardno početno doziranje AVK, nakon čega sledi doziranje AVK vođeno testiranjem INR

Merenje INR-a nije adekvatno za merenje antikoagulantne aktivnosti leka Xanirva. Dok su pacijenti i na leku Xanirva i na AVK, INR bi trebalo da se testira sledećeg dana, neposredno pre sledeće doze leka Xanirva (ali ne unutar 24 sata od prethodne doze; ili ranije i lek Xanirva će interferirati sa rezultatom INR). Kada se lek Xanirva prekine, nakon 24 sata, vrednosti INR-a verodostojno odražavaju doziranje AVK.

Prelazak sa parenteralnih antikoagulanasa na lek Xanirva

- Pacijenti sa kontinuiranom parenteralnom primenom leka, kao što je intravenski nefrakcionisani heparin: terapiju lekom Xanirva treba započeti u vreme prekida parenteralne terapije.

ZENTIVA

- Pacijenti sa parenteralnim lekom na fiksnoj šemi doziranja kao što je heparin niske molekularne težine (LMVH): prekinuti parenteralnu primenu leka i započeti sa lekom Xanirva od 0 do 2 sata pre vremena sledeće zakazane primene parenteralnog leka.

Prelazak sa leka Xanirva na parenteralne antikoagulanse

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

Kontraindikacije

Kao i svi antikoagulansi, lek Xanirva može povećati rizik od krvarenja. Zbog toga je lek Xanirva kontraindikovao kod pacijenata:

- Sa klinički signifikantnim krvarenjem
- Sa lezijom ili stanjem ako se smatra da postoji signifikantan rizik od velikih krvarenja. Ovo može uključivati trenutnu ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju, prisustvo malignih neoplazmi sa visokim rizikom od krvarenja, nedavnu povredu mozga ili kičme, nedavnu operaciju mozga, kičme ili oftalmološka operacija, nedavna intrakranijalna hemoragija, poznate ili sumnjivih varikoza jednjaka, arterijsko-venskih malformacija, vaskularni aneurizmi ili velike intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti
- Istovremeno lečenje sa bilo kojim drugim antikoagulansima, npr. nefrakcionisani heparin (UFH), heparini niske molekularne težine (LMVH) (enoksaparin, dalteparin, itd.), derivatima heparina (fondaparinuks, itd.), oralnim antikoagulansima (varfarin, dabigatran eteksilat, apiksaban, itd.) osim pod okolnostima prelaska na terapiju ili sa lekom [Proizvoda ime] ili kada se UFH daje u dozama neophodnim za održavanje otvorenog centralnog venskog ili arterijskog katetera
- Sa oboljenjem jetre udruženo sa koagulopatijom i klinički relevantnim rizikom od krvarenja, uključujući pacijente sa cirozom po Child-Pugh klasi B i C
- Sa acetilsalicilnom kiselinom (ASK), kod pacijenata koji su imali prethodno moždani udar ili tranzitorni ishemijski napad (TIN) i primaju antiagregacionu terapiju

Takođe, istovremeno lečenje bolesti koronarnih arterija (BKA)/(BPA) bolesti perifernih arterija sa lekom Xanirva, 2,5 mg i ASK je kontraindikovano kod pacijenata sa prethodnim hemoragičnim ili lakunarnim moždanim udarom, ili bilo kojim moždanim udarom u prethodnih mesec dana.

Lek Xanirva je takođe kontraindikovao u sledećim situacijama:

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci
- Tokom trudnoće. Žene u reproduktivnom periodu treba da izbegavaju trudnoću tokom lečenja lekom Xanirva
- Tokom dojenja. Mora se doneti odluka da li da se prekine dojenje ili da se prekine/uzdržati se od terapije

Posebne populacije

Rizik od krvarenja se povećava sa starenjem. Nekoliko podgrupa pacijenata je pod povećanim rizikom od krvarenja i treba ih pažljivo monitorirati za znake i simptoma komplikacija usled krvarenja.

Primena kod ovih pacijenata treba da bude izbalansirana naspram koristima u smislu prevencije aterotrombotičkih događaja. Svaki neobjašnjivi pad hemoglobina ili krvnog pritiska trebalo bi da dovede do traženja mesta krvarenja.

Odluku o lečenju kod ovih pacijenata treba doneti nakon procene koristi terapije u odnosu na rizik od krvarenja:

- ***Pacijenti sa BKA/BPA***

Kod pacijenata sa akutnim trombotičnim događajem ili vaskularnom procedurom i potrebu za dvostrukom antitrombotičnom terapijom, nastavak uzimanja leka Xanirva, 2,5 mg dva puta dnevno treba proceniti u zavisnosti od vrste događaja ili procedure i antitrombotičnog režima.

- ***Pacijenti sa oštećenjem bubrega***

- o videti odeljak „preporuke za doziranje” za pacijente sa oštećenjem bubrega.

- ***Pacijenti koji istovremeno primaju druge lekove:***

- o Upotreba leka Xanirva se ne preporučuje sa sistemskim azolnim antimikoticima (kao što su ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol) ili inhibitorima HIV proteaze (npr. ritonavir).
- o Potreban je oprez kod pacijenata koji istovremeno primaju lekove koji utiču na hemostazu kao što su NSAIL-i, acetilsalicilna kiselina (ASK), inhibitori agregacije trombocita ili selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) i inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i norepinefrina (SNRI).
- o Pacijenti koji se leče za BKA ili BPA sa lekom Xanirva i ASK treba da primaju istovremenu terapiju sa NSAIL-a samo ako korist prevazilazi rizik od krvarenja.

- ***Pacijenti sa drugim hemoragijskim faktorima rizika:***

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

- o kongenitalni ili stečeni poremećaji krvarenja
- o teška nekontrolisana arterijska hipertenzija
- o druge gastrointestinalne bolesti bez aktivne ulceracije koje potencijalno mogu da dovedu do komplikacija sa krvarenjem (npr. inflamatorna bolest creva, ezofagitis, gastritis i gastroezofagealna refluksna bolest)
- o vaskularna retinopatija
- o bronhiektazije ili istorija pulmonarnog krvarenja.

- ***Pacijenti sa prostetskim valvulama:***

Bezbednost i efikasnost leka Xanirva nije ispitivana kod pacijenata sa prostetskim srčanim zaliscima; stoga, nema podataka koji bi podržali da lek Xanirva obezbeđuje adekvatnu antikoagulaciju kod ove populacije pacijenata. Lečenje sa lekom Xanirva se ne preporučuje za ove pacijente.

- ***Lek Xanirva treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa BKA/BPA:***

Lek Xanirva istovremeno primenjen sa ASA treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa BKA/BPA:

- o starosti ≥ 75 godina. Odnos koristi i rizika od lečenja treba redovno procenjivati kod svakog pojedinačnog pacijenta
- o sa manjom telesnom težinom (< 60 kg)
- o kod pacijenata sa BKA sa teškom simptomatskom srčanom insuficijencijom. Podaci iz studije ukazuju da takvi pacijenti mogu imati manje koristi od lečenja lekom Xanirva. (Videti odeljak 5.1 Sažetak Karakteristika Leka za dalje pojašnjenje)

Predoziranje

Usled ograničene apsorpcije usled efekta plafona, ne očekuje se dalje povećanje prosečne izloženosti u plazmi pri suprat terapijskim dozama od 50 mg leka Xanirva i većim. U slučaju predoziranja, može se razmotriti upotreba aktivnog uglja za smanjenje apsorpcije.

Kako zbrinjavati komplikacije sa krvarenjem

Ukoliko dođe do komplikacija sa krvarenjem kod pacijenta koji prima lek Xanirva, sledeću primenu leka Xanirva treba odložiti ili se lečenje mora prekinuti, kako je odgovarajuće.

Individualno zbrinjavanje krvarenja može uključivati:

- Simptomatsko lečenje, kao što je mehanička kompresija, hirurška intervencija, nadoknada tečnosti i hemodinamska podrška, transfuzija krvnih proizvoda ili komponentenata.
Ako se krvarenje ne može kontrolisati gore navedenim merama, mora se razmotriti primena specifičnog agensa za reverziju inhibitora faktora Xa (andeksanet alfa) ili specifičnog reverznog prokoagulantnog agensa kao što je koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC), aktiviranog koncentrata protrombinskog kompleksa (APCC) ili rekombinantnog faktor VIIa (r-FVIIa). Međutim, trenutno postoji veoma ograničeno kliničko iskustvo sa upotrebom ovih lekova kod odraslih i dece koja primaju lek Xanirva. Zbog visokog vezivanja za proteine plazme, ne očekuje se da će lek Xanirva biti dijalizabilan.

Testovi koagulacije

Lek Xanirva ne zahteva rutinsko monitoriranje koagulacije. Međutim, merenje nivoa leka Xanirva može biti korisno u izuzetnim situacijama kada poznavanje izloženosti leku Xanirva može pomoći da se donese klinička odluka, npr. predoziranje i hitna hirurška intervencija.

Anti-FXa testovi sa lekom Xanirva-(rivaroksaban) specifičnim kalibratorima za merenje nivoa rivaroksabana su sada komercijalno dostupni. Ako je klinički indikovano, hemostatski status se takođe može proceniti pomoću protrombinskog vremena (PT) korišćenjem Neoplastina kao što je opisano u Sažetku Karakteristika Leka.

Sledeći testovi koagulacije su povećani: Protrombinsko vreme (PT), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT) i izračunat PT međunarodni normalizovani odnos (INR). Pošto je INR razvijen za procenu dejstva AVK na PT, stoga nije prikladno koristiti INR za merenje aktivnosti leka Xanirva. Odluke o doziranju ili lečenju ne bi trebalo da se zasnivaju na rezultatima INR, osim kada se prelazi sa leka Xanirva na AVK kao što je gore opisano.

5. Odrasli: Upotreba kod AKSsp (Akutnog Koronarnog Sindroma sekundarna prevencija)

Prevencija aterotrombotičkih događaja kod odraslih pacijenata nakon AKS sa povećanim srčanim biomarkerima, istovremeno primenjeno sa samo acetilsalicilnom kiselinom (ASK) ili sa ASK plus klopidogetrom ili tiklopidinom.

Preporuke za doziranje

Šema doziranja Individualno trajanje lečenja*	
Xanirva 2,5 mg dva puta dnevno*	
Uzimati sa ili bez hrane	

* Lečenje treba redovno procenjivati kod pojedinačnog pacijenta odmeravajući rizik od ishemijskih događaja u odnosu na rizike od krvarenja. Produženje lečenja na više od 12 meseci, treba doneti prema individualnoj osnovi pacijenta, pošto je iskustvo u dužini primene do 24 meseca ograničeno.

Preporučena doza leka Xanirva je 2.5 mg dva puta dnevno, počevši što je pre moguće nakon stabilizacije indeksnog događaja AKS, ali najranije 24 sata nakon prijema u bolnicu i u vreme kada bi se parenteralna antikoagulantna terapija normalno prekinula.

Pored leka Xanirva, 2,5 mg, pacijenti takođe treba da uzimaju dnevnu dozu od 75-100 mg ASK ili dnevnu dozu od 75-100 mg ASK kao dodatak bilo dnevnoj dozi klopidogetra od 75 mg ili standardnoj dnevnoj dozi tiklopidina.

Lečenje u kombinaciji sa drugim antitrombotičkim lekovima, kao što je npr. prasugrel ili tikagrelor, nije ispitivano i ne preporučuje se.

Pacijenti sa oštećenjem bubrega:

Lek Xanirva treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 15-29 ml/min), pošto ograničeni klinički podaci ukazuju na signifikantno povećanu koncentraciju u plazmi, stoga povećava rizik od krvarenja. Ne preporučuje se primena kod pacijenata sa klirensom kreatinina

<15 ml/min. Nije potrebno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 50-80 ml/min) ili umerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 30-49 ml/min).

Kod pacijenata sa umerenim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina 30-49 ml/min) koji istovremeno primaju druge lekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi, lek Xanirva treba koristiti sa oprezom.

Trajanje terapije:

ZENTIVA

Terapiju treba redovno procenjivati kod pojedinačnog pacijenta odmeravajući rizik od ishemijskih događaja u odnosu na rizike od krvarenja. Produženje lečenja na više od 12 meseci, treba doneti prema individualnoj osnovi pacijenta, pošto je iskustvo u dužini primene do 24 meseca ograničena.

Propuštena doza:

Ako je doza propuštena, pacijent treba da nastavi sa redovnom dozom leka Xanirva 2,5 mg kao što je preporučeno u predviđeno zakazano vreme. Dozu ne treba udvostručiti da bi se nadoknadila propuštena doza.

Peroralno uzimanje

Lek Xanirva, 2,5 mg tablete ili kapsule se mogu uzimati sa ili bez hrane.

Za pacijente koji nisu u mogućnosti da progutaju celu tabletu/kapsulu:

- **tableta se može zdrobiti i pomešati** sa vodom ili pireom od jabuke neposredno pre upotrebe, a zatim primenjivati peroralno.

Sadržaj posipane kapsule Xanirva se takođe može dati kroz želudačne sonde.

Zdrobljena tableta Xanirva se takođe može davati i kroz želudačne sonde nakon potvrde da je sonda pravilno postavljena u želudac. Zdrobljenu tabletu treba primeniti u maloj količini vode putem želudačne sonde, nakon čega sondu treba isprati vodom. Nakon primene zdrobljenih film obloženih tableta Xanirva od 15 mg ili 20 mg, doza treba odmah biti praćena sa enteralnom ishranom.

Perioperativno zbrinjavanje

Ukoliko je potrebno sprovesti invazivnu proceduru ili hiruršku intervenciju, lek Xanirva, 2,5 ako je moguće, treba prekinuti najmanje 24 sata pre intervencije, a na osnovu kliničke procene lekara. Ako se procedura ne može odložiti, treba proceniti povećan rizik od krvarenja zbog leka Xanirva u odnosu na hitnost intervencije.

Lečenje lekom Xanirva treba ponovo započeti što je pre moguće nakon invazivne procedure ili hirurške intervencije, pod uslovom da to dozvoljava klinička situacija, a koja je potvrđena od strane lekara koji leči.

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Kada se izvodi neuraksijalna anestezija (spinalna/epiduralna anestezija) ili spinalna/epiduralna punkcija, pacijenti koji se leče antitrombotičkim lekovima za prevenciju tromboembolijskih komplikacija su pod rizikom od razvoja epiduralnog ili spinalnog hematoma koji može dovesti do dugotrajne ili permanentne paralize.

Rizik se može povećati od:

- postoperativne primene stalnih epiduralnih katetera;
- istovremene upotrebe lekova koji utiču na hemostazu;
- traumatske ili ponovljene epiduralne ili spinalne punkcije.

Pacijente treba često monitorirati zbog znakova i simptoma neurološkog oštećenja (npr. utrnulost ili slabost nogu, disfunkcija creva ili bešike). Ako se primeti neurološka kompresija, neophodna je hitna uspostava dijagnoze i lečenje. Pre neuraksijalne intervencije, lekar treba da razmotri potencijalnu korist u odnosu na

ZENTIVA

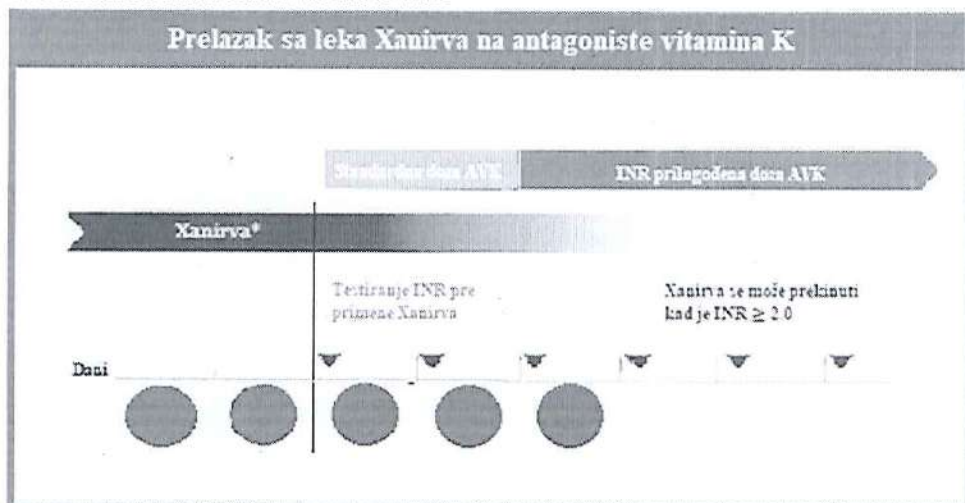
rizik kod pacijenata koji primaju antikoagulanse ili kod pacijenata koji će primiti antikoagulanse radi tromboprotekcije.

Nema kliničkog iskustva sa primenom leka Xanirva, 2,5 mg samo sa ASK ili sa ASK plus klopidoogrelom ili tiklopidinom u ovim situacijama. Da bi se smanjio potencijalni rizik od krvarenja povezano sa istovremenom primenom leka Xanirva i neuraksijalne (epiduralne/spinalne) anestezije ili spinalne punkcije, treba razmotriti farmakokinetički profil leka Xanirva. Postavljanje ili uklanjanje epiduralnog katetera ili lumbalne punkcije najbolje se izvodi kada se proceni da je antikoagulantno dejstvo leka Xanirva nizak. Međutim, nije poznato tačno vreme koje je potrebno za postizanje dovoljno niskog antikoagulantnog dejstva kod svakog pacijenta. Primenu inhibitora agregacije trombocita treba prekinuti kao što je navedeno u informacijama o propisivanju od strane proizvođača.

Prelazak sa antagonista vitamina K (AVK) na lek Xanirva

Merenje INR-a nije prikladno za merenje antikoagulantne aktivnosti leka Xanirva, i stoga ga ne treba koristiti za ovu svrhu. Lečenje samo sa lekom Xanirva ne zahteva rutinsko monitoriranje koagulacije.

Prelazak sa leka Xanirva na AVK



*Videti preporuku za doziranje za potrebnu dnevnu dozu

Tokom prelaska na drugu terapiju važno je obezbediti adekvatnu antikoagulaciju uz minimiziranje rizika od krvarenja.

Prilikom prelaska na AVK, lek Xanirva i AVK bi trebalo da se preklapaju sve dok je INR ≥ 2.0 . Tokom prva dva dana perioda prelaska, treba primeniti standardno početno doziranje AVK, nakon čega sledi doziranje AVK vođeno testiranjem INR.

Merenje INR-a nije adekvatno za merenje antikoagulantne aktivnosti leka Xanirva. Dok su pacijenti i na leku Xanirva i na AVK, INR bi trebalo da se testira sledećeg dana, neposredno pre sledeće doze leka Xanirva (ali ne unutar 24 sata od prethodne doze; ili ranije i lek Xanirva će interferirati sa rezultatom INR). Kada se lek Xanirva prekine, nakon 24 sata, vrednosti INR-a verodostojno odražavaju doziranje AVK.

Prelazak sa parenteralnih antikoagulanasa na lek Xanirva

- Pacijenti sa kontinuiranom parenteralnom primenom leka, kao što je intravenski nefrakcionisani heparin: terapiju lekom Xanirva treba započeti u vreme prekida parenteralne terapije.
- Pacijenti sa parenteralnim lekom na fiksnoj šemi doziranja kao što je heparin niske molekularne težine (LMVH): prekinuti parenteralnu primenu leka i započeti sa lekom Xanirva od 0 do 2 sata pre vremena sledeće zakazane primene parenteralnog leka.

Prelazak sa leka Xanirva na parenteralne antikoagulanse

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

Kontraindikacije

Kao i svi antikoagulansi, lek Xanirva može povećati rizik od krvarenja. Zbog toga je lek Xanirva kontraindikovao kod pacijenata:

- Sa klinički značajnim krvarenjem
- Sa lezijom ili stanjem ako se smatra da postoji značajan rizik od velikih krvarenja. Ovo može uključivati trenutnu ili nedavnu gastrointestinalnu ulceraciju, prisustvo malignih neoplazmi sa visokim rizikom od krvarenja, nedavnu povredu mozga ili kičme, nedavnu operaciju mozga, kičme ili oftalmološka operacija, nedavna intrakranijalna hemoragija, poznate ili sumnjivih varikoza jednjaka, arterijsko-venskih malformacija, vaskularni aneurizmi ili velike intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti
- Istovremeno lečenje sa bilo kojim drugim antikoagulantima, npr. nefrakcionisani heparin (UFH), heparini niske molekularne težine (LMVH) (enoksaparin, dalteparin, itd.), derivatima heparina (fondaparinuks, itd.), oralnim antikoagulantima (varfarin, dabigatran eteksilat, apiksaban, itd.) osim pod okolnostima prelaska na terapiju ili sa lekom [Proizvoda ime] ili kada se UFH daje u dozama neophodnim za održavanje otvorenog centralnog venskog ili arterijskog katetera
- Sa oboljenjem jetre udruženo sa koagulopatijom i klinički relevantnim rizikom od krvarenja, uključujući pacijente sa cirozom po Child-Pugh klasi B i C
- Sa acetilsalicilnom kiselinom (ASK), kod pacijenata koji su imali prethodno moždani udar ili tranzitorni ishemijski napad (TIN) i primaju antiagregacionu terapiju

Takođe, istovremeno lečenje bolesti koronarnih arterija (BKA)/(BPA) bolesti perifernih arterija sa lekom Xanirva, 2,5 mg i ASK je kontraindikovano kod pacijenata sa prethodnim hemoragičnim ili lakunarnim moždanim udarom, ili bilo kojim moždanim udarom u prethodnih mesec dana.

Lek Xanirva je takođe kontraindikovano u sledećim situacijama:

- Preosetljivost na aktivnu supstancu ili bilo koju od pomoćnih supstanci
- Tokom trudnoće. Žene u reproduktivnom periodu treba da izbegavaju trudnoću tokom lečenja lekom Xanirva
- Tokom dojenja. Mora se doneti odluka da li da se prekine dojenje ili da se prekine/uzdrži se od terapije

Posebne populacije

Rizik od krvarenja se povećava sa starenjem. Nekoliko podgrupa pacijenata je pod povećanim rizikom od krvarenja i treba ih pažljivo monitorirati za znake i simptome komplikacija usled krvarenja.

Primena kod ovih pacijenata treba da bude izbalansirana naspram koristima u smislu prevencije aterotrombotičkih događaja. Svaki neobjašnjivi pad hemoglobina ili krvnog pritiska trebalo bi da dovede do traženja mesta krvarenja.

Odluku o lečenju kod ovih pacijenata treba doneti nakon procene koristi terapije u odnosu na rizik od krvarenja:

- **Pacijenti sa oštećenjem bubrega**
 - o videti odeljak „preporuke za doziranje” za pacijente sa oštećenjem bubrega.
- **Pacijenti koji istovremeno primaju druge lekove:**
 - o Upotreba leka Xanirva se ne preporučuje sa sistemskim azolnim antimikoticima (kao što su ketokonazol, itraconazol, vorikonazol i posakonazol) ili inhibitorima HIV proteaze (npr. ritonavir).
 - o Potreban je oprez kod pacijenata koji istovremeno primaju lekove koji utiču na hemostazu kao što su NSAIL-i, acetilsalicilna kiselina (ASK), inhibitori agregacije trombocita ili selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) i inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i norepinefrina (SNRI).
 - o Nakon akutnog koronarnog sindroma, pacijenti koji su na terapiji lekom Xanirva i ASK ili lekom Xanirva i ASK plus klopidogetrel/tiklopidin treba da primaju istovremenu terapiju sa NSAIL-a samo ako korist prevazilazi od rizika od krvarenja.
 - o Interakcija sa eritromicinom, klaritromicinom ili flukonazolom najverovatnije nije klinički relevantan kod većine pacijenata, ali može biti potencijalno signifikantan kod pacijenata sa visokim rizikom (Za pacijente sa oštećenjem bubrega videti iznad).
- **Pacijenti sa drugim hemoragijskim faktorima rizika:**
- Kao i sa drugim antitromboticima, lek Xanirva se ne preporučuje kod pacijenata sa povećanim rizikom od krvarenja kao što su:
 - o kongenitalni ili stečeni poremećaji krvarenja
 - o teška nekontrolisana arterijska hipertenzija
 - o druge gastrointestinalne bolesti bez aktivne ulceracije koje potencijalno mogu da dovedu do komplikacija sa krvarenjem (npr. inflamatorna bolest creva, ezofagitis, gastritis i gastroezofagealna refluksna bolest)
 - o vaskularna retinopatija
 - o bronhiektazije ili istorija pulmonarnog krvarenja.
- **Pacijenti sa prostetskim valvulama:**

Bezbednost i efikasnost leka Xanirva nije ispitivana kod pacijenata sa prostetskim srčanim zaliscima; stoga, nema podataka koji bi podržali da lek Xanirva obezbeđuje adekvatnu antikoagulaciju kod ove populacije pacijenata. Lečenje sa lekom Xanirva se ne preporučuje za ove pacijente.
- **Lek Xanirva treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa AKS:**

Lek Xanirva istovremeno primenjen sa AKS ili sa AKS plus klopidogetrelom ili tiklopidinom, treba oprezno koristiti kod pacijenata sa AKS:

 - o starosti ≥ 75 godina. Odnos koristi i rizika od lečenja treba redovno procenjivati kod svakog pojedinačnog pacijenta
 - o sa manjom telesnom težinom (< 60 kg)
 - o istovremeno lečenja AKS lekom Xanirva i antitrombocitna terapija je kontraindikovana kod pacijenata sa prethodnim moždanim udarom ili tranzitornim ishemijskim napadom (TIN).

Predožiranje

Usled ograničene apsorpcije usled efekta plafona, ne očekuje se dalje povećanje prosečne izloženosti u plazmi pri suprat terapijskim dozama od 50 mg leka Xanirva i većim. U slučaju predožiranja, može se razmotriti upotreba aktivnog uglja za smanjenje apsorpcije.

Kako zbrinjavati komplikacije sa krvarenjem

Ukoliko dođe do komplikacija sa krvarenjem kod pacijenta koji prima lek Xanirva, sledeću primenu leka Xanirva treba odložiti ili se lečenje mora prekinuti, kako je odgovarajuće.

Individualno zbrinjavanje krvarenja može uključivati:

- Simptomatsko lečenje, kao što je mehanička kompresija, hirurška intervencija, nadoknada tečnosti i hemodinamska podrška, transfuzija krvnih proizvoda ili komponentenata. Ako se krvarenje ne može kontrolisati gore navedenim merama, mora se razmotriti primena specifičnog agensa za reverziju inhibitora faktora Xa (andeksanet alfa) ili specifičnog reverznog prokoagulantnog agensa kao što je koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC), aktiviranog koncentrata protrombinskog kompleksa (APCC) ili rekombinantnog faktor VIIa (r-FVIIa). Međutim, trenutno postoji veoma ograničeno kliničko iskustvo sa upotrebom ovih lekova kod odraslih i dece koja primaju lek Xanirva. Zbog visokog vezivanja za proteine plazme, ne očekuje se da će lek Xanirva biti dijalizabilan.

Testovi koagulacije

Lek Xanirva ne zahteva rutinsko monitoriranje koagulacije. Međutim, merenje nivoa leka Xanirva može biti korisno u izuzetnim situacijama kada poznavanje izloženosti leku Xanirva može pomoći da se donese klinička odluka, npr. predožiranje i hitna hirurška intervencija.

Anti-FXa testovi sa lekom Xanirva-(rivaroksaban) specifičnim kalibratorima za merenje nivoa rivaroksabana su sada komercijalno dostupni. Ako je klinički indikovano, hemostatski status se takođe može proceniti pomoću protrombinskog vremena (PT) korišćenjem Neoplastina kao što je opisano u Sažetku Karakteristika Leka.

Sledeći testovi koagulacije su povećani: Protrombinsko vreme (PT), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT) i izračunat PT međunarodni normalizovani odnos (INR). Pošto je INR razvijen za procenu dejstva AVK na PT, stoga nije prikladno koristiti INR za merenje aktivnosti leka Xanirva. Odluke o doziranju ili lečenju ne bi trebalo da se zasnivaju na rezultatima INR, osim kada se prelazi sa leka Xanirva na AVK kao što je gore opisano.

6. Tabela sa pregledom doziranja

Indikacija	Doziranje ¹	Posebna populacija pacijenata ¹
Prevenција moždanog udara Kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom ^a	♀♀ Xanirva 20 mg jednom dnevno Oštećena funkcija bubrega sa klirensom kreatinina (CrCl) 15-49 ml/min ^b : Xanirva 15 mg jednom dnevno	PC (Perkutana koronarna intervencija) sa postavljanjem stenta (maksimalno 12 meseci): - ♀♀ Xanirva 15 mg jednom dnevno plus P2Y ₁₂ inhibitor (npr. klopidoarel) - Xanirva 10 mg jednom dnevno plus P2Y ₁₂ inhibitor (npr. klopidoarel) za pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega (CrCl 30-49 ml/min ^b)
Lečenje TDV i PE^c, i prevencije rekurentne TDV i PE: - Odrasli	Lečenje & prevencija rekurencije: <i>1-21. dan:</i> ♀♀ Xanirva 15 mg dva puta dnevno Prevencija rekurencije: <i>Od 22. dana pa nadalje:</i> ♀♀ Xanirva 20 mg jednom dnevno <i>Oštećena funkcija bubrega sa CrCl 15-49 ml/min^b:</i> ♀♀ Xanirva 15mg jednom dnevno, ako pacijentov procenjeni rizik od krvarenja premašuje rizik od ponovljene rekurencije. Produžena prevencije rekurencije: Nakon najmanje 6 meseci lečenja: Xanirva 10 mg jednom dnevno	Produžena prevencija od rekurencije kod pacijenata sa visokim rizikom: ♀♀ Xanirva 20 mg jednom dnevno za za produženu prevenciju rekurencije, nakon najmanje 6 meseci lečenja, kod pacijenata sa visokim rizikom od rekurencije TDV ili PE, kao što su oni: - Sa komplikovanim komorbiditetima - Koji su razvili rekurentnu TDV ili PE na produženoj prevenciji sa lekom Xanirva 10 mg
- Deca (doziranje se zasniva na osnovu telesne težine)	♀♀ Xanirva 15 mg Tablete/Kapsule, ♀♀ Xanirva 20 mg samo Tablete se mogu koristiti za postizanje odgovarajuće doze zasnovane na telesnoj težini. Za decu i adolescente telesne težine ≥30 i <50 kg, koristite tabletu ili kapsulu od 15 mg. Za decu i adolescente telesne težine ≥50 kg, koristite tabletu od 20 mg.	
Prevenција VTE kod odraslih koji se podvrgavaju elektivnoj operaciji zamene kuka ili kolena	Xanirva 10 mg jednom dnevno Operacija zamene kuka Trajanje lečenja 5 nedelja Operacija zamene kolena Trajanje lečenja 2 nedelje	
Prevenција aterotrombotičkih događaja kod odraslih pacijenata sa BKA ili simptomatske BPA sa	Xanirva 2,5 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa ASK 75 – 100 mg/dan	

visokim rizikom od ishemijskih događaja		
Prevenција aterotrombotičkih događaja kod odraslih pacijenata nakon AKS sa povišenim srčanim biomarkerima	Xanirva 2,5 mg dva puta dnevno u kombinaciji sa standardnom antitrombotičnom terapijom (ASK 75-100 mg/dan sam ili ASK 75-100 mg/dan plus klopidoĝrel 75 mg/dan ili standardna doza tiklopidina)	

¶ Xanirva 15 mg i 20 mg treba uzimati sa hranom¹

Za pacijente koji ne mogu da progutaju cele tablete/kapsule:

- tableta se može zdrobiti i pomešati sa vodom ili pireom od jabuke neposredno pre upotrebe, a zatim uzimati peroralno.
- sadržaj kapsule se može pomešati sa vodom ili pireom od jabuke neposredno pre upotrebe, a zatim uzimati peroralno.

^a Sa jednim ili više faktora rizika, kao što su kongestivna srčana insuficijencija, hipertenzija, starosti ≥ 75 godina, diabetes mellitus, prethodni moždani udar ili tranzitorni ishemijski napad.

^b Koristiti sa oprezom kod pacijenata sa klirensom kreatinina 15-29 ml/min i kod pacijenata sa oštećenjem bubrega kada istovremeno primaju druge lekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi.

^c Ne preporučuje se kao alternativa nefrakcionisanom hlebarinu kod pacijenata sa PE koji su hemodinamski nestabilni ili bi mogli dobiti trombolizu ili plućnu embolektomiju.

Za dodatne informacije, molimo vas videti Sažetak Karakteristika Leka.

Prijavlјivanje sumnjivih neželjenih reakcija

Zdravstveni radnici su zamoljeni da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Molimo vas da prijavite svaku sumnju na neželjeno dejstvo Odeljenju za Farmakovigilancu Agenciji za Lekove i Medicinska Sredstva Kosova (ALMSK), tako što ćete popuniti obrazac za prijavu neželjenih reakcija koji možete preuzeti sa web stranice ALMSK-a (Website: <https://akppm.rks-gov.net/>) i poslati ga na jedan od sledećih načini:

U elektronskoj formi: info@akppm-rks.gov

Preko pošte: AKPPM
Rrethi i Spitalit p.n. (Q.K.U.K)
10000 Prishtinë, Kosovë

Faksa: +381 38 512 243

Prilikom prijavljivanja neželjenih dejstva leka, molimo vas da navedite što je moguće više informacija, uključujući podatke o istoriji bolesti, istovremeno primenjenih lekova, datumu pojave neželjene reakcije i datumu primene leka za koji se sumnja.

ZENTIVA

Takođe, neželjena dejstva možete prijaviti ovlašćenoj pravnoj osobi Nosioca Dozvole za Marketing za Kosovo.

Kontaktne informacije ovlašćene pravne osobe Nosioca Dozvole za Marketing Medicinskog Proizvoda te produktit medicinal:

Tringa Rraci, MPharm

Lokalna odgovorna osoba za Farmakovigilancu, MAH Zentiva Pharma GmbH
Pharmakos shpk

Tel: +383 49 621 621
e-mail: pharmacovigilance@pharmakos.biz
PV-Kosovo@zentiva.com

Sa poštovanjem,

Potpis

Tringa Rraci
Pharmakos shpk

Pečat kompanije

Izvori Globalnog dokumenta:

- SmPC – for film-coated tablets (CZ/H/0834-0835) and hard capsules (CZ/H/0836-0837) approved 29-Apr-2022.
- RMP – version 2.0 for film-coated tablets (CZ/H/0834-0835, approved 28-Aug-2022) and version 1.2 for hard capsules (CZ/H/0836-0837, approved 22-Mar-2022)
- Educational material of the reference product Xanirva:
 - Prescriber guide V4.2 (date of preparation: March 2021)
 - Patient alert card (Jan-2019)

Kartica sa upozorenjima za pacijenta



Xanirva 2,5 mg (mesto za označavanje propisane doze)

Xanirva 10 mg (mesto za označavanje propisane doze)

Xanirva 15 mg (mesto za označavanje propisane doze)

Xanirva 20 mg (mesto za označavanje propisane doze)

Imajte ovu karticu uz sebe u svakom trenutku

Pokažite ovu karticu svakom lekaru ili stomatologu pre lečenja

Ja sam na antikoagulacijskoj terapiji lekom Xanirva (rivaroksaban)

Ime i prezime:

Adresa:

Datum rođenja:

Telesna težina:

Ostali lekovi/stanja:

U hitnom slučaju, molimo vas obavestite:

Ime i prezime lekara:

Broj telefona lekara:

Faksimil lekara:

Molimo takođe obavestite:

Ime i prezime:

Broj telefona:

Srodstvo:

Informacije za pružaoce zdravstvenih usluga:

- Vrednosti INR-a ne treba da se koriste jer one nisu pouzdana mera antikoagulantne aktivnosti leka **Xanirva**.

Šta treba da znam o leku Xanirva?

- Xanirva razređuje krv, što sprečava stvaranje opasnih krvnih ugrušaka.
- Xanirva se mora uzimati tačno onako kako vam je propisao vaš lekar. Da biste osigurali optimalnu zaštitu od krvnih ugrušaka, **nikada nemojte preskočiti dozu**.
- Ne smete da prestanete da uzimate lek Xanirva bez prethodnog razgovora sa svojim lekarom jer se rizik od stvaranja krvnih ugrušaka može povećati.
- Obavestite svog lekara o svim drugim lekovima koje trenutno uzimate, nedavno ste uzimali ili nameravate da počnete da uzimate, pre nego što počnete da uzimate lek Xanirva.
- Obavestite svog lekara da uzimate lek Xanirva pre bilo kakve operacije ili invazivne procedure.

Kada treba da potražim savet od svog lekara?

Kada uzimate razređivač krvi kao što je lek Xanirva, važno je da budete svesni njegovih mogućih neželjenih dejstva. Krvarenje je najčešće neželjeno dejstvo. Nemojte početi da uzimate lek Xanirva ako znate da ste pod rizikom od krvarenja, bez prethodnog razgovora sa svojim lekarom. Obavestite odmah svog lekara ako imate bilo kakve znake ili simptome krvarenja kao što sledi:

- bol
- otok ili nelagodnost
- glavobolja, vrtoglavica ili slabost
- neobične modrice, krvarenje iz nosa, krvarenje iz desni, posekotine za koje je potrebno dugo vreme da prestanu krvariti
- menstrualni ciklus ili vaginalno krvarenje koje je obilnije nego uobičajeno

- krv u mokraći koji može biti ružičasta ili smeđa, crvena ili crna stolica
- iskašljavanje krvi ili povraćanje krvi ili sadržaj koji liči na talog kafe

Kako da uzmem Xanirva?

- Da bi se osigurala optimalna zaštita, Xanirva
 - 2,5 mg može se uzimati sa ili bez hrane
 - 10 mg može se uzimati sa ili bez hrane
 - 15 mg se mora uzimati sa hranom
 - 20 mg se mora uzimati sa hranom

Izvori Globalnog dokumenta:

- SmPC – for film-coated tablets (CZ/H/0834-0835) and hard capsules (CZ/H/0836-0837) approved 29-Apr-2022.
- RMP – version 2.0 for film-coated tablets (CZ/H/0834-0835, approved 28-Aug-2022) and version 1.2 for hard capsules (CZ/H/0836-0837, approved 22-Mar-2022)
- Educational material of the reference product Xanirva:
 - Patient Alert Card (Jan-2019)