



# VODIČ ZA LEKARE

## XARELTO®▼ (*rivaroksaban*)



Za potpune informacije pročitajte sažetak karakteristika leka Xarelto, film tableta, 2,5 mg, 10 mg, 15 mg i 20 mg



# VODIČ SADRŽI SLEDEĆE INFORMACIJE:

VODIČ ZA LEKARE .....	5
KARTICA SA UPOZORENJIMA ZA PACIJENTA.....	5
PREPORUKE ZA DOZIRANJE.....	6
Prevenција moždanog udara kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom .....	6
<i>Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega.....</i>	<i>6</i>
<i>Trajanje terapije.....</i>	<i>6</i>
<i>Propuštena doza.....</i>	<i>6</i>
<i>Pacijenti sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji se podvrgavaju PCI (perkutana koronarna intervencija) sa postavljanjem stenta .....</i>	<i>7</i>
<i>Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji.....</i>	<i>7</i>
Terapija tromboze dubokih vena (TDV) i plućne embolije (PE) i prevenција rekurentne TDV i PE kod odraslih osoba .....	8
<i>Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega.....</i>	<i>9</i>
<i>Trajanje terapije.....</i>	<i>9</i>
<i>Propuštena doza.....</i>	<i>9</i>
Prevenција aterotrombotskih događaja kod odraslih pacijenata koji imaju bolest koronarnih arterija (BKA) ili simptomatsku bolest perifernih arterija (BPA) sa visokim rizikom od ishemijskih događaja .....	10
<i>Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega.....</i>	<i>10</i>
<i>Trajanje terapije.....</i>	<i>10</i>
<i>Ostala upozorenja i mere opreza kod pacijenata sa BKA/BPA.....</i>	<i>10</i>
<i>Propuštena doza leka Xarelto.....</i>	<i>11</i>
Prevenција aterotrombotskih događaja kod odraslih pacijenata nakon akutnog koronarnog sindroma (AKS) sa povećanim vrednostima srčanih biomarkera.....	11
<i>Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega.....</i>	<i>12</i>
<i>Trajanje terapije.....</i>	<i>12</i>
<i>Ostala upozorenja i mere opreza kod pacijenata sa AKS.....</i>	<i>12</i>
<i>Propuštena doza.....</i>	<i>12</i>
Prevenција venske tromboembolije (VTE) kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom hirurškom zahvatu zamene kuka ili kolena .....	13
<i>Trajanje terapije.....</i>	<i>13</i>
<i>Propuštena doza.....</i>	<i>13</i>

ORALNA PRIMENA .....	13
PRIMENA LEKA U SLUČAJU OPERATIVNOG ZAHVATA.....	14
SPINALNA/EPIDURALNA ANESTEZIJA ILI PUNKCIJA .....	14
PRELAZAK SA ANTAGONISTA VITAMINA K (VKA) NA LEK XARELTO.....	16
PRELAZAK SA LEKA XARELTO NA VKA .....	17
PRELAZAK SA PARENTERALNIH ANTIKOAGULANASA NA LEK XARELTO .....	18
PRELAZAK SA LEKA XARELTO NA PARENTERALNE ANTIKOAGULANSE .....	18
PACIJENTI SA POTENCIJALNO VEĆIM RIZIKOM OD KRVARENJA.....	19
<i>Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega .....</i>	<i>20</i>
<i>Pacijenti koji istovremeno primaju druge lekove.....</i>	<i>20</i>
<i>Pacijenti sa drugim faktorima rizika za krvarenje.....</i>	<i>20</i>
OSTALE KONTRAINDIKACIJE.....	21
PREDOZIRANJE.....	21
TESTOVI KOAGULACIJE .....	22
PREGLED DOZIRANJA .....	23

## VODIČ ZA LEKARE

Vodič za lekare pruža preporuke za primenu leka Xarelto kako bi se smanjio rizik od pojave krvarenja tokom trajanja terapije lekom Xarelto. Vodič za lekare ne zamenjuje Sažetak karakteristika leka Xarelto.

Ukoliko su vam potrebni dodatni primerci Vodiča za lekare, molimo Vas da kontaktirate kompaniju Bayer d.o.o. uz pomoć kontakt informacija na kraju ovog vodiča.

## KARTICA SA UPOZORENJIMA ZA PACIJENTA

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

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

Uvidom u Karticu sa upozorenjima za pacijenta ordinirajući lekari i stomatolozi biće obavešteni o pacijentovoj antikoagulantnoj terapiji i ona će sadržati podatke za kontakt u hitnom slučaju.

**Molimo Vas da pacijentima date instrukciju da karticu sa upozorenjima stalno nose sa sobom i da je pokažu svakom zdravstvenom radniku.**

# PREPORUKE ZA DOZIRANJE

## Prevenција moždanog udara kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom

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

### SHEMA DOZIRANJA

#### Kontinuirana terapija



Xarelto® 20 mg jednom dnevno\*

**UZIMATI SA HRANOM**

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

#### *Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega*

Kod pacijenata sa umereno (klirens kreatinina 30–49 ml/min) ili teško (klirens kreatinina 15–29 ml/min) oštećenom funkcijom bubrega, preporučena doza je 15 mg jednom dnevno. Xarelto treba uzimati uz oprez kod pacijenata sa teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 15–29 ml/min), a ne preporučuje se upotreba kod pacijenata sa klirensom kreatinina <15 ml/min.

Xarelto treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega koji istovremeno primenjuju druge lekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi.

#### *Trajanje terapije*

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

#### *Propuštena doza*

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

### *Pacijenti sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom koji se podvrgavaju PCI (perkutana koronarna intervencija) sa postavljanjem stenta*

Postoji ograničeno iskustvo kod upotrebe niže doze leka Xarelto, 15 mg jednom dnevno (odnosno 10 mg leka Xarelto jednom dnevno kod pacijenata sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30 – 49 mL/min)) kao dodatak P2Y<sub>12</sub> inhibitoru najduže 12 meseci kod pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom, kojima je potrebna oralna antikoagulantna terapija i koji se podvrgavaju PCI sa postavljanjem stenta.

### *Pacijenti koji se podvrgavaju kardioverziji*

Primena leka Xarelto može da se započne, ili da se nastavi kod pacijenata čije stanje može da zahteva kardioverziju.

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

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

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

Produžena prevencija rekurentne TDV ili PE, kada je to indikovano, izvodi se dozom 10 mg **jednom dnevno** (a nakon završetka terapije TDV ili PE koja je trajala najmanje 6 meseci). Produžena prevencija rekurentne TDV ili PE, ali dozom 20 mg **jednom dnevno** razmatra se za pacijente kod kojih se rizik od rekurentne TDV ili PE smatra visokim, kao što su pacijenti sa komplikovanim komorbiditetima, ili pacijenti koji su, uprkos produženoj prevenciji dozom 10 mg **jednom dnevno**, razvili rekurentnu TDV ili PE.

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

### SHEMA DOZIRANJA



**Xarelto 10 mg: UZIMATI SA ILI BEZ HRANE - Xarelto 15/20 mg: MORA SE UZIMATI SA HRANOM**

\* Za preporučeno doziranje kod pacijenata sa TDV/PE i umerenim ili teškim oštećenjem bubrega pogledati tekst na sledećoj strani



## *Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega*

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

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

Xarelto treba koristiti uz oprez kod pacijenata sa oštećenom funkcijom<sup>1</sup> bubrega koji istovremeno primaju druge lekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi.

## *Trajanje terapije*

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

Dugotrajnu terapiju treba razmotriti kod:

- provocirane TDV ili PE, koja nije provocirana većim prolaznim faktorom rizika,
- neprovocirane TDV ili PE ili
- pacijenata sa istorijom rekurentne TDV ili PE.

## *Propuštena doza*

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

---

<sup>1</sup> Sa umerenom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina 30 – 49 mL/min) za lek Xarelto, 10 mg

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

### SHEMA DOZIRANJA

#### Kontinuirana terapija



Xarelto® 2.5 mg dva puta dnevno

 Xarelto 2.5 mg: UZIMATI SA ILI BEZ HRANE

**Pacijenti koji uzimaju lek Xarelto 2.5 mg dva puta dnevno, treba takođe da uzimaju i acetilsalicilnu kiselinu (ASK) u dnevnoj dozi od 75-100 mg.**

Bezbednost i efikasnost leka Xarelto 2.5 mg primenjenog dva puta dnevno u kombinaciji sa ASK uz primenu klopidogrela/tiklopidina, ispitivana je jedino kod pacijenata sa nedavnim akutnim koronarnim sindromom (videti ispod).

Dvojna antitrombotična terapija nije ispitivana u kombinaciji sa lekom Xarelto u dozi od 2.5 mg dva puta na dan kod pacijenata sa BKA/BPA.

#### *Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega*

Kod pacijenata sa umerenom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina 30-49 ml/min) nije potrebno prilagođavanje doze. Lek Xarelto treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa teškom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina 15-29 ml/min), a primena se ne preporučuje kod pacijenata sa klirensom kreatinina <15 ml/min.

Lek Xarelto treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa umerenom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina 30-49 mL/min) koji istovremeno primaju druge lekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi.

#### *Trajanje terapije*

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

#### *Ostala upozorenja i mere opreza kod pacijenata sa BKA/BPA*

Kod pacijenata sa akutnim trombotskim događajem ili hirurškim zahvatom na krvnim sudovima, kod kojih postoji potreba za dvojnomo antitrombotičnom terapijom, nastavak primene leka Xarelto u dozi od 2.5 mg dva puta dnevno treba proceniti u odnosu na vrstu događaja ili procedure, kao i na osnovu režima antitrombotične terapije.

Istovremena terapija BKA/BPA lekom Xarelto 2.5 mg i acetilsalicilnom kiselinom, kod pacijenata sa prethodnim hemoragijskim ili lakunarnim moždanim udarom, ili bilo kojim moždanim udarom u prethodnih mesec dana, je kontraindikovana.

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

- su starosti  $\geq 75$  godina. Odnos koristi i rizika treba redovno procenjivati kod svakog pacijenta pojedinačno.
- imaju manju telesnu masu ( $< 60$  kg).
- Kod pacijenata koji imaju bolest koronarnih arterija (BKA) sa teškom simptomatskom srčanom insuficijencijom. Podaci iz ispitivanja pokazuju da takvi pacijenti mogu imati manje koristi od lečenja rivaroksabanom (za dodatne informacije videti odeljak 5.1 Sažetka karakteristika leka Xarelto 2.5 mg).

### *Propuštena doza leka Xarelto*

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

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

### **SHEMA DOZIRANJA**

#### **Kontinuirana terapija**



**Xarelto® 2.5 mg dva puta dnevno**

** Xarelto 2.5 mg: UZIMATI SA ILI BEZ HRANE**

Preporučena doza je 2,5 mg dva puta dnevno i treba započeti što pre po stabilizaciji prvog dijagnostikovanog AKS ali najranije 24 sata nakon prijema u bolnicu i u vreme kada normalno treba da se prekine primena parenteralnih antikoagulanasa.

**Pacijenti koji uzimaju lek Xarelto 2,5 mg dva puta dnevno, takođe treba da uzimaju i acetilsalicilnu kiselinu (ASK) u dnevnoj dozi 75-100 mg ili ASK u dnevnoj dozi 75-100 mg kao dodatak jednom od sledeća dva leka, klopidogrelu u dnevnoj dozi od 75 mg ili tiklopidinu u standardnoj dnevnoj dozi.**

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

### *Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega*

Kod pacijenata sa umerenom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina 30-49 ml/min) nije potrebno prilagođavanje doze. Lek Xarelto treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa teškom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina 15-29 ml/min), a primena se ne preporučuje kod pacijenata sa klirensom kreatinina <15 ml/min.

Lek Xarelto treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa umerenom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina 30 – 49 mL/min) koji istovremeno primaju druge lekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi.

### *Trajanje terapije*

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

### *Ostala upozorenja i mere opreza kod pacijenata sa AKS*

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

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

Istovremena terapija lekom Xarelto i antitrombocitnom terapijom je kontraindikovana za terapiju akutnog koronarnog sindroma kod pacijenata koji su imali moždani udar ili tranzitorni ishemijski napad (*transient ischaemic attack - TIA*).

### *Propuštena doza*

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

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

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

### *Trajanje terapije*

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

- Kod pacijenata koji se podvrgavaju operaciji zamene (ugradnje) kuka, preporučuje se da lečenje traje 5 nedelja.
- Kod pacijenata koji se podvrgavaju operaciji zamene (ugradnje) kolena, preporučuje se da lečenje traje 2 nedelje.

### *Propuštena doza*

Propuštenu dozu leka Xarelto pacijent treba smesta da nadoknadi, a zatim da od sledećeg dana nastavi sa uzimanjem jedne doze leka dnevno, kao i pre.

## **ORALNA PRIMENA**

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

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

Kod pacijenata koji ne mogu da progutaju celu tabletu, tableta leka Xarelto može da se usitni i pomeša sa vodom ili kašom od jabuke, neposredno pre primene leka i uzme oralno. Nakon primene usitnjene film tablete leka Xarelto od 15 mg ili 20 mg, odmah treba uneti hranu.

Usitnjena tableta leka takođe može biti primenjena kroz gastričnu cev, posle potvrde da je cev postavljena pravilno. Usitnjena tableta treba da bude primenjena sa malom količinom vode kroz gastričnu cev, posle čega cev treba isprati vodom. Nakon primene usitnjene film tablete leka Xarelto od 15 mg ili 20 mg, odmah treba primeniti enteralnu ishranu.

## PRIMENA LEKA U SLUČAJU OPERATIVNOG ZAHVATA

Ako je potrebno sprovesti invazivnu proceduru ili hiruršku intervenciju, terapiju lekom Xarelto:

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

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

## SPINALNA/EPIDURALNA ANESTEZIJA ILI PUNKCIJA

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

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

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

Nema kliničkog iskustva sa upotrebom leka Xarelto 15 mg i 20 mg u situacijama sa primenom neuraksijalne (epiduralna/spinalna) anestezije ili spinalne punkcije.

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

Bazirano na farmakokinetičkim karakteristikama, od poslednje primene rivaroksabana do vađenja epiduralnog katetera, mora proći najmanje dvostruko poluvreme eliminacije rivaroksabana, odnosno kod mlađih pacijenata najmanje 18 sati, a kod starijih pacijenata najmanje 26 sati (videti deo 5.2. Sažetka karakteristika leka). Nakon uklanjanja katetera, mora proći najmanje 6 sati do sledeće primene rivaroksabana.

Ukoliko dođe do traume prilikom izvođenja punkcije, primenu rivaroksabana treba odložiti za 24 časa.

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

U cilju smanjenja potencijalnog rizika od krvarenja povezanog sa istovremenom primenom rivaroksabana i neuraksijalne (epiduralna/spinalna) anestezije ili spinalne punkcije, treba razmotriti farmakokinetički profil rivaroksabana.

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

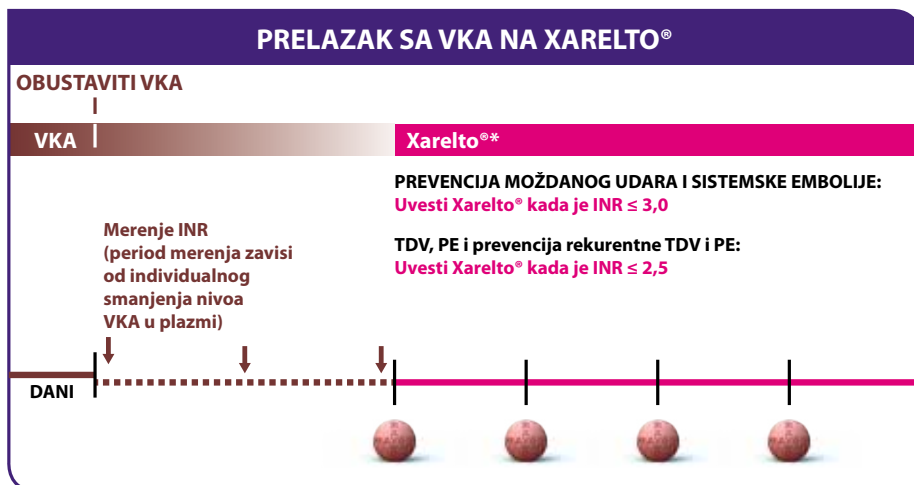
Mora proći najmanje 18 sati od poslednje primene rivaroksabana do vađenja epiduralnog katetera. Nakon vađenja katetera, mora proći najmanje 6 sati pre primene sledeće doze rivaroksabana. Ukoliko dođe do traumatske punkcije, primenu rivaroksabana treba odložiti za 24 časa.

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

Nema kliničkog iskustva sa primenom leka Xarelto 2,5 mg istovremeno sa ASK ili kombinacijom ASK i klopidogrel ili tiklodipin u ovim situacijama. U cilju smanjenja potencijalnog rizika od krvarenja povezanog sa istovremenom primenom rivaroksabana i neuraksijalne (epiduralna/spinalna) anestezije ili spinalne punkcije, treba razmotriti farmakokinetički profil rivaroksabana.

Postavljanje ili ukljanjanje epiduralnog katetera ili lumbalnu punkciju je najbolje uraditi kada se proceni da je antikoagulantni efekat rivaroksabana nizak (videti odeljak 5.2 Sažetka karakteristika leka). Međutim, tačno vreme kada se postiže dovoljno nizak antikoagulantni efekat kod svakog pacijenta nije poznato. Primenu lekova koji pripadaju grupi inhibitora agregacije trombocita treba prekinuti, kao što je navedeno u odgovarajućim Sažecima karakteristika tih lekova.

# PRELAZAK SA ANTAGONISTA VITAMINA K (VKA) NA LEK XARELTO



\* videti preporuke za doziranje za potrebnu dnevnu dozu

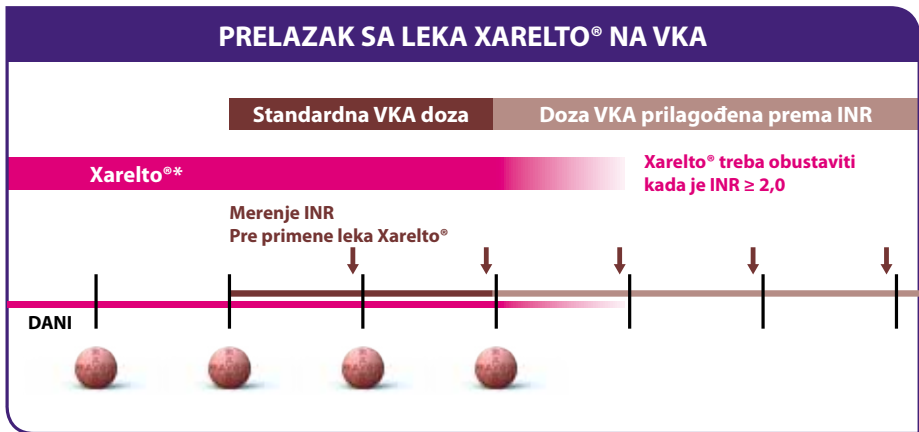
Za pacijente na terapiji zbog **prevencije moždanog udara i sistemske embolije**, terapija VKA treba da se prekine, a terapija lekom Xarelto treba da se započne kada je internacionalni normalizovani odnos (*International Normalised Ratio - INR*)  $\leq 3,0$ .

Za pacijente na **terapiji za TDV, PE i radi prevencije rekurentne TDV i PE**, terapija VKA treba da se prekine, a terapija lekom Xarelto treba da se započne kada je  $INR \leq 2,5$ .

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



# PRELAZAK SA LEKA XARELTO NA VKA



\* videti preporuke za doziranje za potrebnu dnevnu dozu

Tokom prelaska na drugu terapiju važno je obezbediti adekvatnu antikoagulaciju, istovremeno svodeći rizik od krvarenja na minimum.

Kada se prelazi na terapiju VKA, Xarelto i VKA treba davati istovremeno dok **INR ne bude  $\geq 2.0$** . Tokom prva dva dana perioda prelaza, treba primeniti standardno početno doziranje VKA, nakon čega sledi doziranje VKA vođeno testiranjem INR.

**Merenje INR nije prikladno za merenje antikoagulantne aktivnosti leka Xarelto.**

Dok su pacijenti na oba leka, Xarelto i VKA, **INR treba meriti najmanje 24 sata nakon prethodne doze, ali pre sledeće doze leka Xarelto.** Onog trenutka kada se obustavi Xarelto, vrednosti INR dobijene najmanje 24 sata posle poslednje doze pouzdano oslikavaju doziranje VKA.

## **PRELAZAK SA PARENTERALNIH ANTIKOAGULANASA NA LEK XARELTO**

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

## **PRELAZAK SA LEKA XARELTO NA PARENTERALNE ANTIKOAGULANSE**

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

# PACIJENTI SA POTENCIJALNO VEĆIM RIZIKOM OD KRVARENJA

Kao svi antikoagulansi, Xarelto može da poveća rizik od krvarenja. Stoga je primena leka Xarelto kontraindikovana u sledećim stanjima:

- Klinički značajno aktivno krvarenje
- Lezije ili stanja sa značajnim rizikom za pojavu velikih krvarenja, kao što su aktivne ili nedavne gastrointestinalne ulceracije, prisustvo malignih neoplazmi sa visokim rizikom za krvarenje, nedavna povreda mozga ili kičmene moždine, skorašnji hirurški zahvati na mozgu, kičmenoj moždini ili oftalmološke hirurške intervencije, nedavna intrakranijalna hemoragija, poznati ezofagealni variksi ili sumnja na njih, arterio-venske malformacije, aneurizme krvnih sudova ili intraspinalne, odnosno intracerebralne vaskularne anomalije
- Istovremena terapija sa nekim od antikoagulantnih lekova, npr. nefrakcionisanim heparinom, niskomolekularnim heparinima (enoksaparin, dalteparin, itd.), derivatima heparina (fondaparinuks, itd.), oralnim antikoagulansima (varfarin, dabigatran-eteksilat, apiksaban, itd.), osim u određenim uslovima prelaska sa ili na drugu antikoagulantnu terapiju ili kada se nefrakcionisani heparin primenjuje u dozama neophodnim za održavanje centralnog venskog ili arterijskog katetera prohodnim
- Bolest jetre udružena sa koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja, uključujući pacijente sa cirozom u Child-Pugh B i C stadijumu
- Lečenje akutnog koronarnog sindroma (AKS) udruženo sa primenom antiagregacione terapije kod pacijenata koji su ranije imali moždani udar ili tranzitorni ishemijski napad (TIA).
- Istovremena terapija BKA/BPA acetilsalicilnom kiselinom, kod pacijenata sa prethodnim hemoragijskim ili lakunarnim moždanim udarom ili bilo kojim moždanim udarom u prethodnih mesec dana.

Rizik od krvarenja se povećava sa godinama života.

Nekoliko podgrupa pacijenata su pod povećanim rizikom od krvarenja. Stoga primenu leka Xarelto, u kombinaciji sa dvostrukom antiagregacionom terapijom kod pacijenata sa poznatim povećanim rizikom za nastanak krvarenja, treba proceniti u odnosu na korist u smislu prevencije aterotrombotičnih događaja. Osim toga, ove pacijente treba, nakon započinjanja terapije, pažljivo pratiti u slučaju da se pojave znaci i simptomi komplikacija usled krvarenja i anemije.

Kod svakog neobjašnjivog pada koncentracije hemoglobina ili krvnog pritiska treba tragati za mestom krvarenja.

Odluka o terapiji kod ovih pacijenata treba da se donese posle procene koristi terapije u odnosu na rizik od krvarenja.

### ***Pacijenti sa oštećenom funkcijom bubrega***

Videti "Preporuke za doziranje" za pacijente sa umereno (klirens kreatinina 30-49 ml/min) ili teško (klirens kreatinina 15-29 ml/min) oštećenom funkcijom bubrega. Lek Xarelto treba primenjivati uz oprez kod pacijenata sa klirensom kreatinina 15-29 mL/min i kod pacijenata sa oštećenom<sup>2</sup> funkcijom bubrega koji istovremeno primaju druge lekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi. Upotreba leka Xarelto se ne preporučuje kod pacijenata sa klirensom kreatinina <15 ml/min.

### ***Pacijenti koji istovremeno primaju druge lekove***

- Upotreba leka Xarelto se ne preporučuje kod pacijenata koji istovremeno primaju azolne antimikotike za sistemsku primenu (kao što su ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol i posakonazol) ili inhibitore HIV proteaze (npr. ritonavir).
- Obratiti pažnju ako su pacijenti istovremeno na terapiji lekovima koji utiču na hemostazu, kao što su nesteroidni antiinflamatorni lekovi (NSAIL), acetilsalicilna kiselina ili inhibitori agregacije trombocita ili selektivni inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina (SSRIs) i inhibitori ponovnog preuzimanja serotonina i norepinefrina (SNRIs).
- Pacijenti sa AKS i pacijenti sa BKA/BPA: Pacijenti koji su na terapiji lekom Xarelto i ASK, ili lekom Xarelto i ASK u kombinaciji sa klopidogrelom/tiklopidinom, konkomitantnu NSAIL terapiju mogu da prime samo ako korist od terapije prevazilazi rizik za nastanak krvarenja.
- Interakcija sa eritromicinom, klaritromicinom ili flukonazolom najverovatnije nije od relevantnog kliničkog značaja za većinu pacijenata, ali može biti potencijalno značajna kod visoko rizičnih pacijenata (za pacijente sa oštećenom funkcijom bubrega pogledati tekst iznad).

### ***Pacijenti sa drugim faktorima rizika za krvarenje***

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

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

---

<sup>2</sup> Sa umerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30 – 49 mL/min) za lek Xarelto 2.5 mg i 10 mg

## OSTALE KONTRAINDIKACIJE

Xarelto je kontraindikovano tokom trudnoće i dojenja. Reproductivno sposobne žene treba da izbegavaju trudnoću tokom terapije lekom Xarelto. Xarelto je, takođe, kontraindikovano u slučaju preosetljivosti na aktivnu supstancu ili bilo koji drugi sastojak leka.

## PREDOZIRANJE

Pri supraterepijskim dozama od 50 mg leka Xarelto i višim, ne očekuje se dalje povećavanje prosečne izloženosti u plazmi, zbog ograničene resorpcije usled „efekta plafona“ (*ceilling effect*). Dostupan je specifičan agens za reverziju (aneksanet alfa) koji antagonizuje farmakodinamski efekat rivaroksabana (pogledati Sažetak karakteristika leka za aneksanet alfa). Može se razmotriti upotreba aktivnog uglja za smanjenje resorpcije u slučaju predoziranja.

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

Individualizovano zbrinjavanje krvarenja može uključivati:

- simptomatsku terapiju (kao što je mehanička kompresija), hiruršku intervenciju, nadoknadu tečnosti
- Hemodinamsku suportivnu terapiju; tranfuziju derivata ili komponenata krvi
- Za krvarenje koje je opasno po život, a koje se ne može kontrolisati gore navedenim merama, treba razmotriti upotrebu ili specifičnog agensa za reverziju inhibitora faktora Xa (aneksanet alfa) ili specifičnog reverznog prokoagulantnog sredstva, kao što je koncentrat protrombin kompleksa (PCC), koncentrat aktiviranog protrombin kompleksa (APCC) ili rekombinantni faktor VIIa (r-FVIIa). Međutim, trenutno postoji veoma ograničeno kliničko iskustvo sa upotrebom ovih medicinskih proizvoda kod pojedinaca koji primaju Xarelto.

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

## TESTOVI KOAGULACIJE

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

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

Vrednosti sledećih testova koagulacije su povećane: protrombinsko vreme (PT), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vreme (aPTT) i obračun internacionalnog normalizovanog odnosa (INR) za PT. Pošto je INR razvijen kako bi se procenjivali efekti VKA na PT, nije primereno da se INR koristi za merenje aktivnosti leka Xarelto.

Odluke o doziranju ili terapiji ne treba da se baziraju na rezultatima INR, osim ako se prelazi sa leka Xarelto na VKA, kako je gore opisano.

## PREGLED DOZIRANJA

INDIKACIJA <sup>1</sup>	DOZIRANJE <sup>1</sup>	POSEBNE POPULACIJE <sup>1</sup>
<p><b>Prevenција moždanog udara</b> kod odraslih pacijenata sa nevalvularnom atrijalnom fibrilacijom<sup>a</sup></p>	<p><b>Xarelto 20 mg jednom dnevno</b></p>	<p>Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega sa klirensom kreatinina 15-49 mL/min<sup>b</sup></p> <p><b>Xarelto 15mg jednom dnevno</b></p> <p>PCI sa postavljanjem stenta Tokom najviše 12 meseci</p> <p><b>Xarelto 15mg jednom dnevno</b> uz P2Y<sub>12</sub> inhibitor (npr. klopidogrel)</p> <p>PCI sa postavljanjem stenta kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega sa klirensom kreatinina 30-49 mL/min<sup>b</sup></p> <p><b>Xarelto 10mg jednom dnevno</b> uz P2Y<sub>12</sub> inhibitor (npr. klopidogrel)</p>

INDIKACIJA <sup>1</sup>	DOZIRANJE <sup>1</sup>	POSEBNE POPULACIJE <sup>1</sup>
<p>Terapija <b>TDV i PE<sup>c</sup></b> i prevencija rekurentne TDV i PE kod odraslih osoba</p>	<p>Terapija i prevencija rekurencije, 1. – 21. dan  <b>Xarelto 15 mg dva puta dnevno</b></p> <p>Prevencija rekurencije, od 22. dana i nadalje  <b>Xarelto 20 mg jednom dnevno</b></p> <p>Produžena prevencija rekurencije, od 7. meseca nadalje  <b>Xarelto 10 mg jednom dnevno</b></p> <p>Produžena prevencija rekurencije, od 7. meseca nadalje  <b>Xarelto 20 mg jednom dnevno</b></p> <p>kod pacijenata sa visokim rizikom od rekurentne TDV i PE, poput pacijenata:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• sa komplikovanim komorbiditetima</li> <li>• koji su uprkos produženoj prevenciji dozom 10 mg jednom dnevno, razvili rekurentnu TDV i PE</li> </ul>	<p>Kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega sa klirensom kreatinina 15-49 mL/min<sup>b</sup></p> <p>Terapija i prevencija rekurencije, 1. – 21. dan  <b>Xarelto 15mg dva puta dnevno</b></p> <p>Nakon toga,  <b>Xarelto 15mg jednom dnevno</b> umesto Xarelto 20 mg jednom dnevno, ukoliko kod pacijenta procenjeni rizik od krvarenja prevazilazi rizik od razvoja rekurencije</p> <p>Kada je preporučena doza leka Xarelto 10 mg jednom dnevno, nije potrebno prilagođavanje doze.</p>
<p>Prevencija VTE kod odraslih pacijenata koji se podvrgavaju elektivnom <b>hirurškom zahvatu zamene kuka ili kolena</b></p>	<p><b>Xarelto 10 mg jednom dnevno</b></p>	



INDIKACIJA <sup>1</sup>	DOZIRANJE <sup>1</sup>	POSEBNE POPULACIJE <sup>1</sup>
Prevenција aterotrombotskih događaja kod odraslih pacijenata koji imaju <b>bolest koronarnih arterija (BKA)</b> ili <b>simptomatsku bolest perifernih arterija (BPA)</b> sa visokim rizikom od ishemijskih događaja	<b>Xarelto 2.5 mg dva puta dnevno</b> u kombinaciji sa ASK u dozi 75-100 mg/dan	
Prevenција aterotrombotskih događaja kod odraslih pacijenata <b>nakon akutnog koronarnog sindroma (AKS)</b> sa povećanim vrednostima srčanih biomarkera	<b>Xarelto 2.5 mg dva puta dnevno</b> u kombinaciji sa standardnom antitrombocitnom terapijom (samo acetilsalicilna kiselina 75-100 mg/dan ili ASK 75-100 mg/dan uz klopidogrel 75 mg/dan ili standardnu dozu leka tiklopidin)	

**1 Xarelto 15 mg i 20 mg se moraju uzeti sa hranom**

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

- a** sa jednim ili više faktora rizika, poput kongestivne srčane insuficijencije, hipertenzije, starosti ≥75 godina, *diabetes mellitus*-a, prethodnog moždanog udara ili tranzitornog ishemijskog napada
- b** koristiti uz oprez kod pacijenata sa klirensom kreatinina 15-29 mL/min i kod pacijenata sa oštećenjem bubrega koji istovremeno primenjuju druge medicinske proizvode koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi
- c** ne preporučuje se kao alternativa terapiji nefrakcionisanom heparinu kod pacijenata sa PE koji su hemodinamski nestabilni ili koji će biti podvrgnuti trombolizi ili pulmonalnoj embolektomiji

**Referenca:** Sažetak karakteristika leka Xarelto, film tableta, 2,5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, odobren od ALIMIS



**Ovaj lijek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbjednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo ovog lijeka.**

Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo ovog lijeka Institutu za lijekove i medicinska sredstva (CInMED):

Institut za lijekove i medicinska sredstva

Odjeljenje za farmakovigilancu

Bulevar Ivana Crnojevića 64a, 81000 Podgorica

tel: +382 (0) 20 310 280

fax: +382 (0) 20 310 581

[www.cinmed.me](http://www.cinmed.me)

[nezeljenadejstva@cinmed.me](mailto:nezeljenadejstva@cinmed.me)

putem IS zdravstvene zaštite

Sumnju na neželjeno dejstvo na lijek, kao i sumnju u potencijalni defekt kvaliteta lijeka, možete prijaviti nosiocu dozvole za lek Xarelto:

Evropa Lek Pharma d.o.o.

Kritskog odreda 4/1

81000 Podgorica

e-mail: [nenad.zivkovic.ext@bayer.com](mailto:nenad.zivkovic.ext@bayer.com)

Za dodatne informacije i dodatne detalje o leku Xarelto molimo pogledajte Sažetak karakteristika leka.

Za dodatne informacije o leku Xarelto ili u slučaju potrebe za dodatnim primercima Vodiča za lekare, molimo Vas da kontaktirate kompaniju Evropa Lek Pharma d.o.o., adresa Kritskog odreda 4/1, 81000 Podgorica, e-mail: [nenad.zivkovic.ext@bayer.com](mailto:nenad.zivkovic.ext@bayer.com).



