

Vodič za liječnike s informacijama o primjeni lijeka Xarelto (rivaroksan)▼

Ovaj vodič predstavlja edukacijski materijal koji je obavezan kao uvjet za stavljanje lijeka Xarelto u promet, u cilju dodatne minimizacije važnih odabranih rizika.

Bez promidžbenog sadržaja.

Informacije navedene u ovom edukacijskom materijalu ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka. Za potpune informacije prije primjene lijeka molimo da pročitate sažetak opisa svojstava lijeka (dostupan na www.halmed.hr/Lijekovi/Baza-lijekova).

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Upute za prijavljivanje dostupne su na www.halmed.hr.

Ovaj edukacijski materijal možete pronaći na internetskim stranicama Agencije za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) u dijelu Farmakovigilancija/Mjere minimizacije rizika.

SAŽETAK VAŽNIH RIZIKA I PREPORUČENIH POSTUPAKA ZA NJIHOVU PREVENCIJU I/ILI MINIMIZACIJU

- **Detalji o populacijama koje bi mogle imati viši rizik od krvarenja**
- **Preporuke za smanjenje doze u rizičnoj populaciji**
- **Smjernice u pogledu prebacivanja s liječenja i na liječenje rivaroksabanom**
- **Potreba da se tablete od 15 mg i 20 mg uzimaju s hranom**
- **Liječenje predoziranja**
- **Primjena koagulacijskih testova i njihovo tumačenje**
- **Potreba da se svim bolesnicima objasne:**
 - **Znakovi i simptomi krvarenja i kada potražiti pomoć liječnika**
 - **Važnost pridržavanja liječenja**
 - **Potreba da se tablete od 15 mg i 20 mg uzimaju s hranom**
 - **Nužnost da uvijek nose sa sobom Karticu s upozorenjima za bolesnika uključenu u svako pakiranje lijeka**
 - **Potreba da obavijeste zdravstvene djelatnike da uzimaju Xarelto ako moraju na kirurški zahvat ili invazivni postupak**
- **Da svi roditelji/skrbnici pedijatrijskih bolesnika i pedijatrijski bolesnici koji primjenjuju Xarelto granule za oralnu suspenziju moraju biti savjetovani o:**
 - **Rekonstituciji i doziranju oralne suspenzije**

Sadržaj

Vodič za liječnike	5
Kartica s upozorenjima za bolesnika	5
Upute za doziranje	6
Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske	6
Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega	6
Trajanje liječenja	6
Propuštena doza	6
Bolesnici s nevalvularnom fibrilacijom atrijske koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI, engl. percutaneous coronary intervention) s postavljanjem stenta (potpornice)	7
Bolesnici koji se podvrgavaju kardioverziji	7
Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevencija ponavljajućih DVT-a i PE-a u odraslih bolesnika i djece	8
Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega	11
Trajanje liječenja	12
Propuštena doza	12
Prevenција aterotrombotičkih događaja u odraslih bolesnika koji imaju bolest koronarnih arterija (BKA) ili simptomatsku bolest perifernih arterija (BPA) s visokim rizikom od ishemijskih događaja	14
Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega	14
Trajanje liječenja	14
Druga upozorenja i mjere opreza u bolesnika s BKA-om/BPA-om	15
Propuštena doza	15
Prevenција aterotrombotičkih događaja u odraslih bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma (ACS) s povišenim srčanim biomarkerima	16
Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega	16
Trajanje liječenja	16
Druga upozorenja i mjere opreza u bolesnika s ACS-om	17
Propuštena doza	17
Prevenција venske tromboembolije (VTE) u odraslih bolesnika koji se podvrgavaju elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje umjetnog kuka ili koljena	18
Trajanje liječenja	18
Propuštena doza	18
Peroralna primjena	18
Uzimanje lijeka kod operativnog zahvata	19
Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija	19
Prelazak bolesnika s antagonista vitamina K (VKA) na Xarelto®	21
Prelazak bolesnika s lijeka Xarelto na VKA	22

Prelazak bolesnika s parenteralnih antikoagulansa na Xarelto	23
Prelazak bolesnika s lijeka Xarelto na parenteralne antikoagulanse	23
Populacije s potencijalno većim rizikom od krvarenja	23
Ostale kontraindikacije	26
Predoziranje	26
Testovi koagulacije	26
Pregled doziranja	28
Prijavljivanje nuspojava	30

Vodič za liječnike

U ovom vodiču za liječnike nalaze se preporuke za primjenu lijeka Xarelto kako bi se minimizirao rizik od krvarenja za vrijeme liječenja ovim lijekom. Informacije navedene u ovom vodiču za liječnike ne zamjenjuju one navedene u sažetku opisa svojstava lijeka.

Prije propisivanja molimo pročitajte sažetak opisa svojstava lijeka.

Kartica s upozorenjima za bolesnika

Svaki bolesnik kojem je propisan Xarelto dobit će **karticu s upozorenjima za bolesnika**, a koja je dostupna u svakom pakiranju lijeka.

Svakom bolesniku ili skrbniku trebaju se objasniti moguće posljedice antikoagulacijskog liječenja i važnost pridržavanja terapije, znakovi krvarenja te kada potražiti liječničku pomoć.

Kartica s upozorenjima za bolesnika namijenjena je informiranju liječnika i stomatologa o bolesnikovoj antikoagulacijskoj terapiji i sadrži kontakt podatke za hitne slučajeve. Bolesnika se mora uputiti da karticu s upozorenjima za bolesnika ima uvijek uz sebe i pokaže je svakom zdravstvenom radniku.

Za Xarelto 1 mg/ml granule za oralnu suspenziju za primjenu u djece, obratite pažnju da se na kartici s upozorenjima za bolesnika nalazi QR kod koji vodi na edukacijski video u kojem se prikazuju način pripreme i primjene oralne suspenzije.

Upute za doziranje

Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriya

Preporučena doza za prevenciju moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriya je 20 mg jedanput na dan.

SHEMA DOZIRANJA

Kontinuirano liječenje



Xarelto 20 mg jedanput na dan*

Uzeti s hranom

*Za preporučenu shemu doziranja u bolesnika s atrijskom fibrilacijom i umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega vidjeti u nastavku

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

U bolesnika s umjereno (klirens kreatinina 30-49 ml/min) ili teško (klirens kreatinina 15-29 ml/min) oštećenom funkcijom bubrega preporučena doza je 15 mg jedanput na dan. Xarelto se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 15-29 ml/min), a ne preporučuje se primjena u bolesnika s klirensom kreatinina < 15 ml/min.

Xarelto se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega koji istodobno uzimaju druge lijekove koji povisuju koncentraciju rivaroksabana u plazmi.

Trajanje liječenja

Liječenje lijekom Xarelto mora se nastaviti dugotrajno ako je korist prevencije moždanog udara veća od rizika od krvarenja.

Propuštena doza

Ako propusti dozu, bolesnik mora odmah uzeti Xarelto, a potom od idućeg dana nastaviti uzimati lijek jedanput na dan kao što mu je preporučeno. U istom danu ne smiju se uzeti 2 doze kako bi se nadoknadiła propuštena doza.

Bolesnici s nevalvularnom fibrilacijom atriya koji se podvrgavaju perkutanoj koronarnoj intervenciji (PCI, engl. *percutaneous coronary intervention*) s postavljanjem stenta (potpornice)

Postoji ograničeno iskustvo sa smanjenom dozom lijeka Xarelto 15 mg jedanput na dan (ili Xarelto 10 mg jedanput na dan za bolesnike s umjereno oštećenom funkcijom bubrega [klirens kreatinina 30-49 ml/min]), dodatno uz inhibitor receptora P2Y₁₂ tijekom najdulje 12 mjeseci u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriya kojima je potrebna terapija peroralnim antikoagulansom, i koji se podvrgavaju PCI-u s postavljanjem stenta.

Bolesnici koji se podvrgavaju kardioverziji

Liječenje lijekom Xarelto može početi ili biti nastavljeno u bolesnika u kojih može biti potrebna kardioverzija.

Za kardioverziju vođenu transezofagealnim ehokardiogramom (TEE) u bolesnika koji prethodno nisu bili liječeni antikoagulansima, liječenje lijekom Xarelto treba započeti najmanje 4 sata prije kardioverzije da bi se osigurala odgovarajuća antikoagulacija. Za sve bolesnike, prije kardioverzije mora se zatražiti potvrda da je bolesnik uzimao Xarelto kako mu je bilo propisano. Prilikom odluke o započinjanju i trajanju liječenja moraju se uzeti u obzir preporuke iz važeće smjernice za antikoagulacijsko liječenje u bolesnika koji se podvrgavaju kardioverziji.

Liječenje duboke venske tromboze (DVT) i plućne embolije (PE) i prevencija ponavljajućih DVT-a i PE-a u odraslih bolesnika i djece

Odrasli

Odrasli bolesnici inicijalno uzimaju 15 mg **dvaput na dan** kroz prva tri tjedna. Nakon inicijalnog liječenja bolesnici uzimaju 20 mg **jedanput na dan** kao kontinuiranu terapiju.

Kad je indicirana produljena prevencija ponavljajućeg DVT-a ili PE-a (nakon završetka liječenja u trajanju od najmanje 6 mjeseci zbog duboke venske tromboze ili plućne embolije), preporučena doza je 10 mg **jedanput na dan**. U bolesnika u kojih se smatra da je rizik ponavljajućeg DVT-a ili PE-a visok, kao što su oni s kompliciranim komorbiditetima ili u kojih je ponavljajući DVT ili PE nastao tijekom produljene prevencije s lijekom Xarelto 10 mg **jedanput na dan**, potrebno je razmotriti uzimanje lijeka Xarelto u dozi od 20 mg **jedanput na dan**.

Xarelto 10 mg se **ne** preporučuje za početno liječenje DVT-a i PE-a u prvih 6 mjeseci liječenja.



 **Xarelto 10 mg: UZETI S HRANOM ILI BEZ NJE – Xarelto 15/20 mg: MORAJU SE UZETI S HRANOM**

* Za preporučenu shemu doziranja u bolesnika s DVT-om/PE-om i umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega vidjeti u nastavku

Djeca

Liječenje za pedijatrijske bolesnike u dobi od 6 mjeseci do manje od 18 godina potrebno je započeti najprimjerenijom formulacijom nakon najmanje 5 dana početnog antikoagulacijskog liječenja parenteralnim heparinom. Doziranje se temelji na tjelesnoj težini.

Liječenje za pedijatrijske bolesnike od donošene novorođenčadi do onih u dobi manjoj od 6 mjeseci, koji su rođeni nakon najmanje 37 tjedana trudnoće, teže najmanje 2,6 kg i hranjeni su na usta najmanje 10 dana, potrebno je započeti primjenom Xarelto oralne suspenzije nakon najmanje 5 dana početnog antikoagulacijskog liječenja parenteralnim heparinom. Doziranje se temelji na tjelesnoj težini.

U djece i adolescenata tjelesne težine od najmanje 30 kg mogu se primjenjivati Xarelto tablete (15 mg u djece tjelesne težine od 30 kg do 50 kg, 20 mg u djece tjelesne težine jednake ili više od 50 kg) ili oralna suspenzija jedanput na dan. Doza se određuje na temelju tjelesne težine.

U djece i adolescenata tjelesne težine od 2,6 kg do manje od 30 kg smije se primijeniti samo oralna suspenzija. Doza i učestalost primjene određuju se na temelju tjelesne težine.

Ako je propisana oralna suspenzija, bolesnika ili skrbnika potrebno je savjetovati da pažljivo pročitaju i slijede upute za uporabu priložene u pakiranju lijeka Xarelto granule za oralnu suspenziju. U uputama za uporabu opisano je kako pripremiti i uzeti ili dati Xarelto oralnu suspenziju. Također se na kartici s upozorenjima za bolesnika koja se nalazi u pakiranju lijeka Xarelto granule za oralnu suspenziju nalazi QR kod koji vodi na edukacijski video u kojem se prikazuju način pripreme i primjene oralne suspenzije.

Preporučuje se da se bolesnika ili skrbnika savjetuje koju plavu štrcaljku (štrcaljka za izvlačenje i primjenu oralne suspenzije; eng. Liquid Dosing Device) koristiti, kako bi se osigurala primjena ispravnog volumena.

Ako je propisana oralna suspenzija, liječnik koji propiše lijek treba uputiti bolesnika ili skrbnika u volumen doze prilagođene tjelesnoj težini pojedinog bolesnika i učestalost primjene. Nakon izdavanja lijeka bolesniku ili skrbniku, osoba koja je izdala lijek (npr. ljekarnik) mora napisati propisanu dozu na kutiju lijeka.

Preporučena doza lijeka Xarelto u pedijatrijskih bolesnika, od donošene novorođenčadi (nakon najmanje 10 dana peroralne prehrane i tjelesne težine od najmanje 2,6 kg) do djece u dobi do manje od 18 godina

Farma- ceutski oblik	Tjelesna težina [kg]		Režim (1 mg rivaroksabana =1 ml suspenzije)			Ukupna dnevna doza (1 mg =1 ml)	Odgova- rajuća plava štrcaljka
	Min	Maks	jedanput na dan	dvaput na dan	triput na dan		
Oralna suspenzija	2,6	< 3			0,8 mg	2,4 mg	1 ml
	3	< 4			0,9 mg	2,7 mg	1 ml
	4	< 5			1,4 mg	4,2 mg	5 ml
	5	< 7			1,6 mg	4,8 mg	5 ml
	7	< 8			1,8 mg	5,4 mg	5 ml
	8	< 9			2,4 mg	7,2 mg	5 ml
	9	< 10			2,8 mg	8,4 mg	5 ml
	10	< 12			3,0 mg	9,0 mg	5 ml
	12	< 30		5 mg		10 mg	5 ml ili 10 ml
Tablete ili oralna suspenzija	30	< 50	15 mg			15 mg	10 ml
	≥ 50		20 mg			20 mg	10 ml

Potrebno je redovito pratiti tjelesnu težinu djeteta i revidirati dozu, osobito u djece tjelesne težine manje od 12 kg kako bi se osiguralo održavanje terapijske doze.

Primjena se ne preporučuje u djece mlađe od 6 mjeseci:

- koja su rođena prije punih 37 tjedana trudnoće
- čija je tjelesna težina manja od 2,6 kg ili
- koja su hranjena na usta kraće od 10 dana

jer u tim populacijama bolesnika doziranje lijeka Xarelto nije ispitano i ne može se pouzdano odrediti.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Odrasli

Bolesnici s umjereno (klirens kreatinina 30-49 ml/min) ili teško (klirens kreatinina 15-29 ml/min) oštećenom funkcijom bubrega liječeni zbog akutnog DVT-a, akutnog PE-a i prevencije ponavljajućeg DVT-a i PE-a moraju uzimati 15 mg dvaput na dan prva tri tjedna.

Nakon toga, preporučena doza je 20 mg jedanput na dan. Smanjenje doze s 20 mg jedanput na dan na 15 mg jedanput na dan mora se uzeti u obzir ako za bolesnika procijenjen rizik od krvarenja premašuje rizik od ponavljajućih DVT-a i PE-a. Preporuka za uzimanje 15 mg temelji se na farmakokinetičkom modelu i nije ispitivana u ovim kliničkim uvjetima. Xarelto se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 15-29 ml/min) te se ne preporučuje u bolesnika sa klirensom kreatinina < 15 ml/min. Kada je preporučena doza 10 mg jedanput na dan (nakon najmanje 6 mjeseci terapije), nije potrebno prilagođavanje preporučene dnevne doze.

Xarelto se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega¹ koji istodobno primaju druge lijekove koji povećavaju koncentracije rivaroksabana u plazmi.

Djeca

Nije potrebna prilagodba doze u djece u dobi od 1 godine ili starije s blago oštećenom funkcijom bubrega (brzina glomerularne filtracije 50 - 80 ml/min/1,73 m²), na temelju podataka u odraslih i ograničenih podataka u pedijatrijskih bolesnika.

Xarelto se ne preporučuje u djece u dobi od 1 godine ili starije s umjereno ili teško oštećenom funkcijom bubrega (brzina glomerularne filtracije < 50 ml/min/1,73 m²) jer nema dostupnih kliničkih podataka.

U djece mlađe od 1 godine funkciju bubrega potrebno je procijeniti na temelju serumskog kreatinina umjesto na temelju brzine glomerularne filtracije. Xarelto se ne preporučuje u djece mlađe od 1 godine s vrijednostima serumskog kreatinina iznad 97,5. percentila, jer nema dostupnih kliničkih podataka (za referentne vrijednosti vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za lijek Xarelto granule za oralnu suspenziju).

Trajanje liječenja

Odrasli

Potrebno je razmotriti kratko trajanje liječenja (najmanje 3 mjeseca) u bolesnika s DVT-om i PE-om provociranima glavnim prolaznim čimbenicima rizika (tj.

¹ kod umjereno oštećene funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-49 ml/min) za Xarelto 10 mg

nedavnim velikim kirurškim zahvatom ili traumom). Dulje je trajanje liječenja potrebno razmotriti u bolesnika s provociranim DVT-om ili PE-om koji nisu povezani s glavnim prolaznim čimbenicima rizika, neprovociranim DVT-om ili PE-om ili ponavljajućim DVT-om ili PE-om u anamnezi.

Djeca

Sva djeca, osim djece mlađe od 2 godine s trombozom povezanom s kateterom

Terapiju lijekom Xarelto je potrebno nastaviti najmanje 3 mjeseca. Liječenje se može produljiti do najviše 12 mjeseci kada je to klinički potrebno. U svakog pojedinog bolesnika potrebno je procijeniti omjer koristi i rizika nastavljene terapije nakon 3 mjeseca, uzimajući u obzir rizik od ponavljajuće tromboze naspram potencijalnog rizika od krvarenja.

Djeca mlađa od 2 godine s trombozom povezanom s kateterom

Terapiju lijekom Xarelto je potrebno nastaviti najmanje 1 mjesec. Liječenje se može produljiti do najviše 3 mjeseca kada je to klinički potrebno. U svakog pojedinog bolesnika potrebno je procijeniti omjer koristi i rizika nastavljene terapije nakon 1 mjeseca, uzimajući u obzir rizik od ponavljajuće tromboze naspram potencijalnog rizika od krvarenja.

Propuštena doza

Odrasli

- **Period doziranja dvaput na dan** (15 mg dvaput na dan prva tri tjedna): Ako propusti dozu, bolesnik mora uzeti Xarelto odmah kako bi osigurao unos od 30 mg lijeka Xarelto u tom danu. U tom slučaju smiju se odjednom uzeti dvije tablete od 15 mg. Sljedeći dan bolesnik treba nastaviti redovito uzimati 15 mg dvaput na dan, kao što je preporučeno.
- **Period doziranja jedanput na dan** (nakon tri tjedna): Ukoliko propusti dozu, bolesnik mora uzeti Xarelto odmah i sljedeći dan nastaviti s uzimanjem doze jedanput na dan, kao što je preporučeno. U istom danu ne smiju se uzeti 2 doze kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Djeca

Režim jedanput na dan

Propuštenu dozu potrebno je uzeti što je prije moguće nakon što je to uočeno, ali samo taj isti dan. Ako to nije moguće, bolesnik mora preskočiti dozu i

nastaviti s uzimanjem sljedeće doze kako je propisano. Bolesnik ne smije uzeti dvije doze kako bi nadoknadio propuštenu dozu.

Režim dvaput na dan

Propuštena doza mora se uzeti odmah kad je to uočeno i smije se uzeti zajedno s večernjom dozom. Propuštena večernja doza smije se uzeti samo te iste večeri.

Režim triput na dan

Ako se uzima triput na dan, potrebno je jednostavno nastaviti s rasporedom primjene triput na dan u intervalima od približno 8 sati pri sljedećoj planiranoj dozi bez nadoknade propuštene doze.

Sljedećeg dana dijete mora nastaviti s uobičajenim režimom uzimanja jedanput, dvaput ili triput na dan.

Prevenција aterotrombotskih događaja u odraslih bolesnika koji imaju bolest koronarnih arterija (BKA) ili simptomatsku bolest perifernih arterija (BPA) s visokim rizikom od ishemijskih događaja

SHEMA DOZIRANJA

Individualno trajanje liječenja



Xarelto 2,5 mg dvaput na dan



Xarelto 2.5 mg: UZETI S HRANOM ILI BEZ NJE

Bolesnici koji uzimaju Xarelto u dozi od 2,5 mg dvaput na dan također moraju svakodnevno uzimati acetilsalicilatnu kiselinu (ASK) u dozi od 75-100 mg.

U bolesnika u kojih je uspješno proveden postupak revaskularizacije donjeg uda (kirurškim ili endovaskularnim zahvatom, uključujući i kombinirani postupak) zbog simptomatskog BPA, liječenje ne smije započeti prije nego što se postigne hemostaza (vidjeti također dio 5.1 sažetka opisa svojstava lijeka).

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 30–49 ml/min). U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (klirens kreatinina 15–29 ml/min) Xarelto se mora primjenjivati s oprezom. Ne preporučuje se primjena lijeka u bolesnika s klirensom kreatinina <15 ml/min.

U bolesnika s umjerenom oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina od 30 - 49 ml/min) koji istodobno primaju druge lijekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi Xarelto se mora primjenjivati s oprezom.

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja u svakog pojedinog bolesnika treba odrediti na temelju redovitih kontrola te je potrebno uzeti u obzir rizik od trombotskih događaja naspram rizika od krvarenja.

Istodobna primjena s antitrombocitnom terapijom

U bolesnika s akutnim trombotskim događajem ili zahvatom na krvnim žilama

kojima je potrebna dvojna antitrombocitna terapija, nastavak primjene lijeka Xarelto u dozi od 2,5 mg dvaput na dan treba procijeniti ovisno o vrsti događaja ili zahvata te antitrombocitnoj terapiji.

Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi u bolesnika s BKA-om/BPA-om

U bolesnika s BKA-om/BPA-om s visokim rizikom od ishemijskih događaja, djelotvornost i sigurnost lijeka Xarelto u dozi od 2,5 mg dvaput na dan ispitane su u kombinaciji s ASK-om.

U bolesnika u kojih je nedavno proveden postupak revaskularizacije donjeg uda zbog simptomatskog BPA, djelotvornost i sigurnost lijeka Xarelto u dozi od 2,5 mg dvaput na dan ispitivane su u kombinaciji s antitrombocitnim lijekovima: samo ASK-om ili ASK-om uz dodatnu kratkotrajnu primjenu klopidogrela. Ako je potrebna, dvojna antitrombocitna terapija s klopidogrelom treba biti kratkotrajna: dugotrajnu dvojni antitrombocitnu terapiju treba izbjegavati. Bolesnicima u kojih je nedavno uspješno proveden postupak revaskularizacije donjeg uda (kirurškim ili endovaskularnim zahvatom, uključujući i kombinirani postupak) zbog simptomatskog BPA bilo je dopušteno dodatno primiti standardnu dozu klopidogrela jedanput na dan najdulje 6 mjeseci (vidjeti također dio 5.1 sažetka opisa svojstava lijeka).

Liječenje u kombinaciji s drugim antitrombocitnim lijekovima npr. prasugrelom ili tikagrelom nije ispitivano te se ne preporučuje.

Kontraindicirano je istodobno liječenje BKA/BPA lijekom Xarelto 2,5 mg i ASK-om u bolesnika s prethodnim hemoragijskim ili lakunarnim moždanim udarom ili bilo kojom vrstom moždanog udara u posljednjih mjesec dana. Liječenje lijekom Xarelto 2,5 mg treba izbjegavati u bolesnika s prethodnim moždanim udarom ili tranzitornom ishemijskom atakom (TIA) koji primaju dvojni antitrombocitnu terapiju.

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni lijeka Xarelto s ASK-om u bolesnika s BKA-om/BPA-om:

- ♦ u dobi od ≥ 75 godina. Omjer koristi i rizika liječenja treba redovito procjenjivati u svakog pojedinog bolesnika
- ♦ manje tjelesne težine (< 60 kg)
- ♦ u bolesnika s BKA-om koji imaju teško simptomatsko zatajivanje srca. Podaci iz ispitivanja upućuju na to da takvi bolesnici mogu imati manje koristi od liječenja lijekom Xarelto (vidjeti dio 5.1 sažetka opisa svojstava lijeka za dodatna pojašnjenja)

Propuštena doza

Ako propusti dozu, bolesnik treba nastaviti s redovitim uzimanjem preporučene doze lijeka Xarelto 2,5 mg prema rasporedu. Doza se ne smije udvostručiti kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Prevenција aterotrombotskih događaja u odraslih bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma (ACS) s povišenim srčanim biomarkerima

SHEMA DOZIRANJA

Individualno trajanje liječenja



Xarelto 2,5 mg dvaput na dan



Xarelto 2.5 mg: UZETI S HRANOM ILI BEZ NJE

Dodatno, uz Xarelto 2,5 mg bolesnici moraju svakodnevno uzimati dozu od 75-100 mg acetilsalicilatne kiseline ili dnevnu dozu acetilsalicilatne kiseline 75-100 mg uz dodatak dnevne doze od 75 mg klopidogrela ili uobičajene dnevne doze tiklopidina.

Preporučena doza lijeka Xarelto je 2,5 mg dvaput na dan, s kojom se počinje čim prije nakon stabilizacije akutnog koronarnog sindroma, a najranije 24 sata nakon prijema u bolnicu i u vrijeme kad bi parenteralna antikoagulacijska terapija obično bila prekinuta.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 30-49 ml/min). Xarelto se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s teško oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 15-29 ml/min), a njegova primjena se ne preporučuje u bolesnika s klirensom kreatinina <15 ml/min.

U bolesnika s umjereno oštećenom funkcijom bubrega (klirens kreatinina 30 - 49 ml/min) koji istodobno primaju druge lijekove koji povećavaju koncentraciju rivaroksabana u plazmi Xarelto se mora primjenjivati s oprezom.

Trajanje liječenja

Liječenje se mora redovito procjenjivati za svakog pojedinog bolesnika važući rizik od ishemijskih događaja nasuprot riziku od krvarenja. O produljenju liječenja preko 12 mjeseci mora se odlučiti za svakog bolesnika individualno jer je iskustvo primjene do 24 mjeseca ograničeno.

Istodobna primjena s antitrombocitnom terapijom

U bolesnika s akutnim trombotskim događajem ili zahvatom na krvnim žilama kojima je potrebna dvojna antitrombocitna terapija, nastavak primjene lijeka Xarelto u dozi od 2,5 mg dvaput na dan treba procijeniti ovisno o vrsti događaja ili zahvata te antitrombocitnoj terapiji.

Druga upozorenja i mjere opreza u bolesnika s ACS-om

Djelotvornost i sigurnost lijeka Xarelto u dozi od 2,5 mg dvaput na dan u bolesnika s nedavnim akutnim koronarnim sindromom ispitivane su u kombinaciji s antitrombocitnim lijekovima: s ASK-om ili ASK-om uz dodatak klopidogrela/tiklopidina.

Liječenje u kombinaciji s drugim antitrombocitnim lijekovima npr. prasugrelom ili tikagrelorom nije ispitivano te se ne preporučuje.

Potreban je oprez pri istodobnoj primjeni lijeka Xarelto samo s ASK-om ili s ASK-om uz dodatak klopidogrela ili tiklopidina, u bolesnika s ACS-om:

- ◆ u dobi od ≥ 75 godina. Omjer koristi i rizika liječenja treba redovito procjenjivati u svakog pojedinog bolesnika
- ◆ manje tjelesne težine (< 60 kg)

Istodobno liječenje ACS-a s lijekom Xarelto i antitrombocitnim lijekovima kontraindicirano je u bolesnika s prethodnim moždanim udarom ili tranzitornom ishemijskom atakom (TIA).

Propuštena doza

Ako propusti dozu, bolesnik mora nastaviti s redovitim uzimanjem preporučene doze lijeka Xarelto od 2,5 mg prema rasporedu. Doza se ne smije udvostručiti kako bi se nadoknadila propuštena doza.

Prevenција venske tromboembolije (VTE) u odraslih bolesnika koji se podvrgavaju elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje umjetnog kuka ili koljena

Preporučena doza je Xarelto 10 mg peroralno jedanput na dan. Početna doza mora se uzeti 6 do 10 sati nakon kirurškog zahvata pod uvjetom da je postignuta hemostaza.

Trajanje liječenja

Trajanje liječenja ovisi o individualnom riziku bolesnika za nastanak venske tromboembolije, što je određeno vrstom ortopedskog kirurškog zahvata.

- ◆ Preporučeno trajanje liječenja u bolesnika podvrgnutih velikom kirurškom zahvatu na kuku je 5 tjedana.
- ◆ Preporučeno trajanje liječenja u bolesnika podvrgnutih velikom kirurškom zahvatu na koljenu je 2 tjedna.

Propuštena doza

Ako propusti dozu, bolesnik mora odmah uzeti Xarelto, a potom od idućeg dana nastaviti uzimati lijek jedanput na dan kao i ranije.

Peroralna primjena

Xarelto 2,5 mg i 10 mg tablete mogu se uzimati s hranom ili bez nje.

Xarelto 1 mg/ml granule za oralnu suspenziju i Xarelto 15 mg i 20 mg tablete potrebno je uzeti s hranom. Uzimanje ovih doza u isto vrijeme s hranom osigurava potrebnu apsorpciju lijeka i tako osigurava visoku bioraspoloživost nakon peroralne primjene.

Odrasli

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijelu tabletu, Xarelto tableta može se zdrobiti i pomiješati s vodom ili kašom od jabuke neposredno prije uzimanja te primijeniti peroralno. Nakon primjene zdrobljenih Xarelto filmom obloženih tableta od 15 mg ili 20 mg, za dozom treba odmah uslijediti hrana.

Zdrobljena Xarelto tableta može se dati kroz želučanu sondu nakon potvrde da je sonda ispravno postavljena u želudac. Zdrobljenu tabletu treba primijeniti u maloj količini vode putem želučane sonde nakon čega je treba isprati vodom. Nakon primjene zdrobljenih Xarelto filmom obloženih tableta od 15 mg ili 20 mg, za dozom mora odmah uslijediti enteralna prehrana.

Djeca

U djece tjelesne težine 30 kg i više koji ne mogu progutati cijelu tabletu, potrebno je primijeniti Xarelto granule za oralnu suspenziju.

Ako oralna suspenzija nije odmah dostupna, a propisane su doze lijeka Xarelto od 15 mg ili 20 mg, može ih se dati tako da se tableta od 15 mg ili 20 mg zdrobi i pomiješa s vodom ili kašom od jabuke neposredno prije uzimanja te primijeni peroralno.

Oralna suspenzija i zdrobljene Xarelto tablete mogu se dati kroz nazogastričnu ili želučanu sondu za hranjenje. Prije primjene lijeka Xarelto, potrebno je potvrditi da je sonda ispravno postavljena u želudac. Potrebno je izbjegavati primjenu rivaroksabana distalno od želuca.

Uzimanje lijeka kod operativnog zahvata

Ako je potreban invazivni postupak ili kirurški zahvat, ako je moguće i na temelju kliničke procjene liječnika:

- ◆ Xarelto 10/15/20 mg tablete i Xarelto 1 mg/ml granule za oralnu suspenziju moraju se prestati uzimati najmanje 24 sata prije zahvata
- ◆ Xarelto 2,5 mg se mora prestati uzimati najmanje 12 sati prije zahvata ako je to moguće i na temelju kliničke procjene liječnika. Ako se postupak ne može odgoditi, mora se procijeniti povećani rizik od krvarenja u odnosu na hitnost zahvata.

Primjena lijeka Xarelto mora se nastaviti čim prije nakon invazivnog postupka ili kirurškog zahvata pod uvjetom da to dopušta klinička situacija i da je uspostavljena odgovarajuća hemostaza.

Spinalna/epiduralna anestezija ili punkcija

Pri izvođenju neuroaksijalne anestezije (spinalna/epiduralna anestezija) ili spinalne/epiduralne punkcije, bolesnici koji primaju antitrombotike za prevenciju tromboembolijskih komplikacija izloženi su riziku razvoja epiduralnog ili spinalnog hematoma, koji mogu rezultirati dugotrajnom ili trajnom paralizom. Rizik od tih događaja može se povećati postoperativnim korištenjem trajnih epiduralnih katetera ili istodobnom primjenom lijekova koji utječu na hemostazu. Rizik se može povećati i traumatskom ili opetovanom epiduralnom ili spinalnom punkcijom. U bolesnika treba često pratiti pojavu znakova i simptoma neurološkog oštećenja (npr. utrnulost ili slabost u nogama, disfunkcija crijeva ili mokraćnog mjehura). Uoči li se neurološki poremećaj, potrebna je hitna dijagnostička obrada i liječenje. U bolesnika koji primaju antikoagulanse ili koji će ih primati za tromboprofilaksu, liječnik mora prije

neuroaksijalne intervencije razmotriti potencijalnu korist u odnosu na rizik.

Preporuke specifične za pojedinu indikaciju

- ◆ **Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u odraslih bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atriya**
- ◆ **Liječenje DVT-a i PE-a i prevencija ponavljajućih DVT-a i PE-a u odraslih bolesnika**
- ◆ **Liječenje VTE-a i prevencija ponavljajućeg VTE-a u djece**

Nema kliničkog iskustva s primjenom lijeka Xarelto 15 mg i 20 mg tablete u odraslih bolesnika niti s primjenom lijeka Xarelto u djece u ovakvim situacijama. Da bi se smanjio potencijalni rizik od krvarenja povezan s istodobnom primjenom lijeka Xarelto i neuroaksijalne (epiduralne/spinalne) anestezije ili spinalne punkcije, mora se uzeti u obzir farmakokinetički profil rivaroksabana. Postavljanje ili vađenje epiduralnog katetera ili lumbalna punkcija najbolje se provode kad je antikoagulacijski učinak lijeka Xarelto procijenjen kao nizak. Ipak, točno vrijeme potrebno za postizanje dovoljno niskog antikoagulacijskog učinka u svakog bolesnika nije poznato i potrebno ga je procijeniti u odnosu na hitnost dijagnostičkog postupka.

Za vađenje epiduralnog katetera i na temelju općih farmakokinetičkih karakteristika, mora proći najmanje dvostruko poluvrijeme, odnosno najmanje 18 sati u mlađih odraslih bolesnika te 26 sati u starijih bolesnika od posljednje primjene lijeka Xarelto (vidjeti dio 5.2 sažetka opisa svojstava lijeka). Nakon vađenja katetera, mora proći najmanje 6 sati prije primjene iduće doze lijeka Xarelto. Dogodi li se traumatska punkcija, primjena lijeka Xarelto mora se odgoditi za 24 sata.

Nema dostupnih podataka o vremenu kada se djeci smije postaviti ili ukloniti neuroaksijalni kateter dok su na terapiji lijekom Xarelto. U takvim slučajevima potrebno je prekinuti primjenu lijeka Xarelto i razmotriti primjenu kratkodjelujućeg parenteralnog antikoagulansa.

- ◆ **Prevenција VTE-a u odraslih bolesnika koji se podvrgavaju elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje umjetnog kuka ili koljena**

Da bi se smanjio potencijalni rizik od krvarenja povezan s istodobnom primjenom lijeka Xarelto i neuroaksijalne (epiduralne/spinalne) anestezije ili spinalne punkcije, mora se uzeti u obzir farmakokinetički profil lijeka Xarelto.

Postavljanje ili vađenje epiduralnog katetera ili lumbalna punkcija najbolje se provode kad je antikoagulacijski učinak lijeka Xarelto procijenjen kao nizak (vidjeti dio 5.2 sažetka opisa svojstava lijeka).

Prije vađenja epiduralnog katetera mora proći najmanje 18 sati od posljednje primjene lijeka Xarelto. Nakon vađenja katetera, mora proći najmanje 6 sati prije

primjene iduće doze rivaroksabana. Dogodi li se traumatska punkcija, primjena lijeka Xarelto mora se odgoditi za 24 sata.

- ◆ **Prevenција aterotrombotskih događaja u odraslih bolesnika koji imaju bolest koronarnih arterija (BKA) ili simptomatsku bolest perifernih arterija (BPA) s visokim rizikom od ishemijskih događaja**
- ◆ **Prevenција aterotrombotskih događaja u odraslih bolesnika nakon akutnog koronarnog sindroma (ACS) s povišenim srčanim biomarkerima**

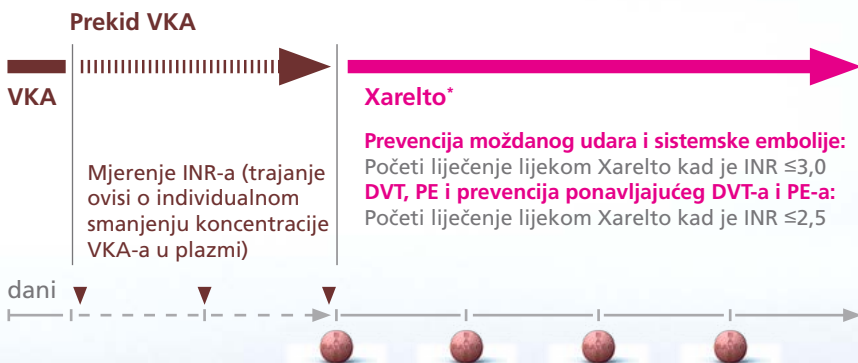
Nema kliničkog iskustva s primjenom lijeka Xarelto 2,5 mg i antitrombocitnih lijekova u ovakvim situacijama. Primjenu inhibitora agregacije trombocita potrebno je prekinuti sukladno preporukama proizvođača navedenim u informacijama o lijeku.

Da bi se smanjio potencijalni rizik od krvarenja povezan s istodobnom primjenom lijeka Xarelto i neuroaksijalne (epiduralne/spinalne) anestezije ili spinalne punkcije, mora se uzeti u obzir farmakokinetički profil lijeka Xarelto.

Postavljanje ili vađenje epiduralnog katetera ili lumbalna punkcija najbolje se provode kad je antikoagulacijski učinak lijeka Xarelto procijenjen kao nizak (vidjeti dio 5.2 sažetka opisa svojstava lijeka). Ipak, točno vrijeme potrebno za postizanje dovoljno niskog antikoagulacijskog učinka u svakog bolesnika nije poznato.

Prelazak bolesnika s antagonistom vitamina K (VKA) na Xarelto

PRELAZAK BOLESNIKA S VKA NA XARELTO



*Vidjeti preporuku za doziranje za potrebnu dnevnu dozu

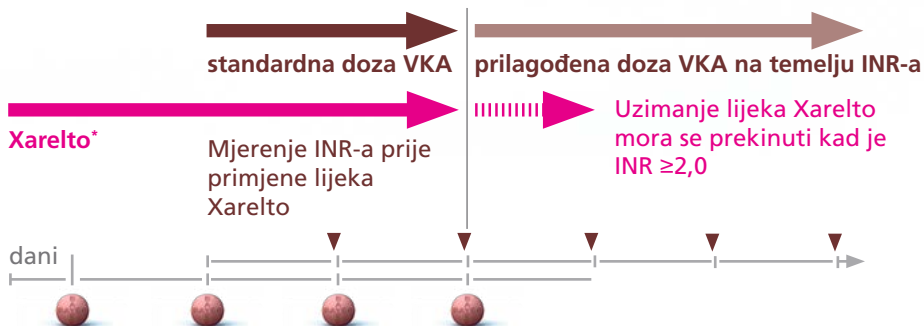
U bolesnika koji uzimaju lijekove za **prevenciju moždanog udara i sistemske embolije** mora se prekinuti liječenje antagonistima vitamina K i početi liječenje lijekom Xarelto kada je **INR $\leq 3,0$** .

U bolesnika koji se liječe zbog **duboke venske tromboze, plućne embolije i prevencije ponavljajuće duboke venske tromboze i plućne embolije** mora se prekinuti liječenje antagonistima vitamina K i početi liječenje lijekom Xarelto kada je **INR $\leq 2,5$** .

Mjerenje INR-a nije prikladno za mjerenje antikoagulacijske aktivnosti lijeka Xarelto, i stoga se ne smije koristiti u tu svrhu. Liječenje samo lijekom Xarelto ne zahtijeva rutinsko praćenje koagulacijskih parametara.

Prelazak bolesnika s lijeka Xarelto na VKA

PRELAZAK BOLESNIKA S LIJEKA XARELTO NA VKA



*Vidjeti preporuke za doziranje za potrebnu dnevnu dozu

Tijekom promjene terapije važno je osigurati adekvatni antikoagulacijski učinak istovremeno minimizirajući rizik od krvarenja.

Odrasli i djeca

Prelaskom na VKA, Xarelto i VKA moraju se davati istovremeno dok **INR ne bude $\geq 2,0$** . Za prva dva dana prijelaznog razdoblja mora se koristiti standardno početno doziranje VKA, nakon čega slijedi doziranje VKA u skladu s rezultatima mjerenja INR-a.

Mjerenje INR-a nije prikladno za mjerenje antikoagulacijske aktivnosti lijeka Xarelto. Dok bolesnici istodobno uzimaju Xarelto i VKA, **INR se ne smije određivati ranije od 24 sata od prethodne doze, nego ga se mora odrediti prije sljedeće doze lijeka Xarelto.** Nakon što se Xarelto ukine, INR vrijednosti izmjerene najmanje 24 sata nakon zadnje doze pouzdano odražavaju doziranje VKA.

Djeca

Djeca koja prelaze s lijeka Xarelto na antagonist vitamina K moraju nastaviti s uzimanjem lijeka Xarelto još 48 sati nakon prve doze antagonista vitamina K. Nakon 2 dana istodobne primjene potrebno je odrediti INR prije uzimanja sljedeće planirane doze lijeka Xarelto. Savjetuje se nastaviti s istodobnom primjenom lijeka Xarelto i antagonista vitamina K sve dok INR ne bude $\geq 2,0$.

Prelazak bolesnika s parenteralnih antikoagulanasa na Xarelto

- ◆ Bolesnici na parenteralnom lijeku s fiksnim režimom doziranja poput niskomolekularnog heparina: prekinuti s parenteralnim lijekom i početi s lijekom Xarelto 0-2 sata prije sljedećeg termina primjene parenteralnog lijeka
- ◆ Bolesnici koji kontinuirano primaju parenteralni lijek poput intravenskog nefrakcioniranog heparina: s lijekom Xarelto mora se započeti u vrijeme prestanka

Prelazak bolesnika s lijeka Xarelto na parenteralne antikoagulanse

Prva doza parenteralnog antikoagulanasa mora se dati u isto vrijeme kada bi se uzimala sljedeća doza lijeka Xarelto.

Populacije s potencijalno većim rizikom od krvarenja

Xarelto, kao i drugi antikoagulansi, može povećati rizik od krvarenja.

Zato je Xarelto kontraindiciran u bolesnika:

- ◆ s aktivnim klinički značajnim krvarenjem
- ◆ s lezijom ili stanjem, ako se smatra da nosi značajan rizik od većeg krvarenja. To može uključivati postojeći ili nedavni gastrointestinalni ulkus, prisutnost zloćudne novotvorine s visokim rizikom od krvarenja, nedavnu ozljedu mozga

ili kralježnične moždine, nedavni kirurški zahvat na mozgu, kralježničnoj moždini ili oku, nedavno intrakranijalno krvarenje, potvrđene ili sumnju na varikozitete jednjaka, arteriovenske malformacije, vaskularne aneurizme ili velike intraspinalne ili intracerebralne vaskularne abnormalnosti

- ◆ istodobno liječenim bilo kojim drugim antikoagulantom, npr. nefrakcioniranim heparinom, niskomolekularnim heparinima (enoksaparin, dalteparin i drugi), derivatima heparina (fondaparinuks i drugi), oralnim antikoagulantima (varfarin, dabigatran eteksilat, apiksaban i drugi), osim u situaciji promjene antikoagulacijske terapije ili kad se nefrakcionirani heparin daje u dozama potrebnim za održavanje otvorenog centralnog venskog ili arterijskog katetera
- ◆ s bolešću jetre povezanom s koagulopatijom i klinički značajnim rizikom od krvarenja, uključujući bolesnike s cirozom jetre, stadija B i C prema klasifikaciji Child-Pugh

Starija populacija: Rizik od krvarenja povećava se s povećanjem dobi.

Nekoliko podskupina bolesnika ima veći rizik od krvarenja i mora ih se pažljivo motriti da se uoče eventualni znakovi i simptomi komplikacija vezanih uz krvarenje.

Odluka o liječenju tih bolesnika mora biti donesena nakon procjene koristi liječenja u odnosu na rizik od krvarenja.

Bolesnici s oštećenom funkcijom bubrega

Za odrasle bolesnike vidjeti “Upute za doziranje” za bolesnike s umjereno (klirens kreatinina 30-49 ml/min) ili teško (klirens kreatinina 15-29 ml/min) oštećenom funkcijom bubrega.

Xarelto se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s klirensom kreatinina 15-29 ml/min i u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega¹ koji istodobno primaju druge lijekove koji povećavaju koncentracije rivaroksabana u plazmi.

Ne preporučuje se primjena lijeka Xarelto u bolesnika s klirensom kreatinina <15 ml/min.

Nije potrebna prilagodba doze u djece u dobi od 1 godine ili starije s blago oštećenom funkcijom bubrega (brzina glomerularne filtracije 50 - 80 ml/min/1,73 m²). Xarelto se ne preporučuje u djece u dobi od 1 godine ili starije s umjereno ili teško oštećenom funkcijom bubrega (brzina glomerularne filtracije < 50 ml/min/1,73 m²).

Xarelto se ne preporučuje u djece mlađe od 1 godine s vrijednostima serumskog kreatinina iznad 97,5. percentila, jer nema dostupnih kliničkih podataka (za referentne vrijednosti vidjeti dio 4.2 sažetka opisa svojstava lijeka za lijek Xarelto granule za oralnu suspenziju).

¹ kod umjereno oštećene funkcije bubrega (klirens kreatinina 30-49 ml/min) za Xarelto 2,5 mg i 10 mg

Bolesnici koji istodobno primaju druge lijekove

- ◆ Sistemske azolne antimikotike (poput ketokonazola, itrakonazola, vorikonazola i posakonazola) ili inhibitore proteaze HIV-a (npr. ritonavir): primjena lijeka Xarelto se ne preporučuje
- ◆ Treba biti oprezan u bolesnika koji istodobno primaju lijekove koji utječu na hemostazu kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), acetilsalicilatna kiselina, inhibitori agregacije trombocita ili selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina (SSRI-jevi) i inhibitori ponovne pohrane serotonina i noradrenalina (SNRI-jevi)
- ◆ Bolesnici nakon ACS-a i bolesnici s BKA-om/BPA-om: bolesnici koji se liječe lijekom Xarelto i antitrombotičnim lijekovima smiju biti istodobno liječeni nestereoidnim protuupalnim lijekovima samo ako je korist veća od rizika od krvarenja
- ◆ Interakcija s eritromicinom, klaritromicinom ili flukonazolom vjerojatno nije klinički značajna kod većine bolesnika, ali može biti potencijalno značajna u bolesnika s visokim rizikom (za bolesnike s oštećenom funkcijom bubrega vidjeti tekst iznad)

Ispitivanja interakcije provedena su samo u odraslih. Opseg interakcija u pedijatrijskoj populaciji nije poznat. Upozorenja navedena gore moraju se uzeti u obzir također i za pedijatrijsku populaciju.

Bolesnici s ostalim čimbenicima rizika od krvarenja

Kao i s drugim antitrombotičima, ne preporučuje se primjena lijeka Xarelto u bolesnika s povećanim rizikom od krvarenja, kao što su bolesnici:

- ◆ s prirodnim ili stečenim poremećajima krvarenja
- ◆ s nekontroliranom teškom arterijskom hipertenzijom
- ◆ s drugom gastrointestinalnom bolesti bez aktivnog ulkusa koja može dovesti do komplikacija s krvarenjem (npr. upalna bolest crijeva, ezofagitis, gastritis i gastroezofagealna refluksna bolest)
- ◆ s vaskularnom retinopatijom
- ◆ s bronhiektazijama ili anamnezom plućnog krvarenja

Bolesnici s rakom

Bolesnici sa zloćudnim bolestima mogu istodobno imati povišen rizik i od krvarenja i od tromboze. Procjenu nadilazi li korist antitrombotičke terapije rizik od krvarenja potrebno je provesti zasebno za svakog bolesnika s aktivnom zloćudnom bolešću, a ovisno o lokaciji tumora, antineoplastičnoj terapiji i stadiju bolesti. Tumori locirani u gastrointestinalnom ili genitourinarnom traktu bili su povezani s povišenim rizikom od krvarenja tijekom liječenja lijekom Xarelto.

U bolesnika sa zloćudnim novotvorinama s visokim rizikom od krvarenja, primjena lijeka Xarelto je kontraindicirana (za više informacija vidjeti tekst iznad).

Ostale kontraindikacije

Xarelto je kontraindiciran tijekom trudnoće i dojenja. Žene reproduktivne dobi moraju izbjegavati trudnoću za vrijeme dok uzimaju Xarelto. Xarelto je također kontraindiciran u slučaju preosjetljivosti na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari.

Predoziranje

Zbog ograničene apsorpcije vršni učinak bez daljnjeg povećanja prosječnog izlaganja plazme očekuje se kod doza koje su veće od terapijskih, a to je 50 mg lijeka Xarelto ili više u odraslih; ipak, nema dostupnih podataka kod doza koje su veće od terapijskih u djece. U djece je pronađeno smanjenje relativne bioraspoloživosti kod povećanih doza (u mg/kg tjelesne težine), što upućuje na to da za više doze postoji ograničenje apsorpcije, čak i kad se uzimaju s hranom. Dostupan je specifični agens za reverziju koji antagonizira farmakodinamički učinak rivaroksabana (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka andeksanet alfa), ali nije ustanovljen za djecu.

Ako dođe do predoziranja, može se uzeti u obzir uzimanje aktivnog ugljena kako bi se smanjila apsorpcija.

Ako dođe do komplikacija s krvarenjem u bolesnika koji uzimaju Xarelto, sljedeća primjena lijeka Xarelto mora se odgoditi ili se liječenje mora prekinuti na odgovarajući način. Zbrinjavanje krvarenja prilagođava se pojedincu, a može uključivati:

- ◆ simptomatsko liječenje, poput mehaničke kompresije, kirurške intervencije, nadoknade tekućine
- ◆ hemodinamičku potporu; transfuziju krvnih pripravaka ili komponenti
- ◆ ako se krvarenja ne može kontrolirati gore navedenim mjerama, mora se razmotriti primjena specifičnog agensa za reverziju inhibitora faktora Xa (andeksanet alfa) ili specifičnog agensa za poticanje zgrušavanja poput koncentrata protrombinskog kompleksa (PCC), aktiviranog koncentrata protrombinskog kompleksa (aPCC) ili rekombinantnog faktora VIIa (r-FVIIa). Međutim, trenutno postoji vrlo ograničeno kliničko iskustvo primjene ovih lijekova u odraslih bolesnika i djece koji uzimaju Xarelto.

Zbog visokog stupnja vezanja na proteine plazme, ne očekuje se da bi se Xarelto mogao iz organizma uklanjati dijalizom.

Testovi koagulacije

Xarelto ne zahtijeva rutinsko praćenje koagulacijskih parametara. Međutim, mjerenje razine lijeka Xarelto može biti od koristi u iznimnim situacijama gdje informacija o izloženosti lijeku Xarelto može pomoći u donošenju kliničkih odluka, npr. predoziranje i hitne operacije.

Anti-faktor Xa testovi, s posebnim kalibratorima specifičnim za Xarelto (rivaroksan), za mjerenje razine rivaroksabana su komercijalno dostupni. Ako je klinički indicirano, hemostatski status se također može procijeniti protrombinskim vremenom (PV) koristeći Neoplastin kako je opisano u sažetku opisa svojstava lijeka.

Vrijednosti sljedećih parametara koagulacije su povišene: protrombinsko vrijeme (PV), aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme (APTV) i izračunati međunarodni normalizirani omjer (engl. International Normalized Ratio (INR)). Kako je mjerenje INR-a razvijeno za mjerenje učinkovitosti VKA, ono nije prikladno za mjerenje aktivnosti lijeka Xarelto.

Odluke o doziranju i liječenju ne smiju se donositi na temelju rezultata INR-a osim prilikom prelaska bolesnika s lijeka Xarelto na VKA kako je ranije opisano.

Pregled doziranja u odraslih bolesnika*

INDIKACIJA	DOZIRANJE	POSEBNE POPULACIJE
<p>Prevenција moždanog udara i sistemske embolije u bolesnika s nevalvularnom fibrilacijom atrijske^a</p>	<p>Xarelto 20 mg jedanput na dan</p>	<p>U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega s klirensom kreatinina 15-49 ml/min^b</p> <p>Xarelto 15 mg jedanput na dan</p> <p>PCI s postavljanjem stenta Najdulje 12 mjeseci</p> <p>Xarelto 15 mg jedanput na dan uz inhibitor receptora P2Y₁₂ (npr. klopidogrel)</p> <p>PCI s postavljanjem stenta</p> <p>U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega s klirensom kreatinina 30-49 ml/min^b</p> <p>Xarelto 10 mg jedanput na dan uz inhibitor receptora P2Y₁₂ (npr. klopidogrel)</p>
<p>Liječenje DVT-a i PE-a^c i prevenција ponavljajućih DVT-a i PE-a u odraslih bolesnika</p>	<p>Liječenje i prevenција ponovnog javljanja, od 1.-21. dana</p> <p>Xarelto 15 mg dvaput na dan</p> <p>Prevenција ponovnog javljanja, od 22. dana nadalje</p> <p>Xarelto 20 mg jedanput na dan</p> <p>Produljena prevenција ponovnog javljanja, od 7. mjeseca nadalje</p> <p>Xarelto 10 mg jedanput na dan</p> <p>Produljena prevenција ponovnog javljanja, od 7. mjeseca nadalje</p> <p>Xarelto 20 mg jedanput na dan u bolesnika s visokim rizikom od ponovnog javljanja DVT-a ili PE-a, kao što su bolesnici:</p> <ul style="list-style-type: none"> • s kompliciranim komorbiditetima • u kojih je ponavljajuća duboka venska tromboza ili plućna embolija nastala tijekom produljene prevencije s lijekom Xarelto 10 mg 	<p>U bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega s klirensom kreatinina 15-49 ml/min^b</p> <p>Liječenje i prevenција ponovnog javljanja, od 1.-21. dana</p> <p>Xarelto 15 mg dvaput na dan</p> <p>Nakon toga i dalje Xarelto 15 mg jedanput na dan umjesto Xarelto 20 mg jedanput na dan ako je ocijenjeno da je rizik od krvarenja za bolesnika veći od rizika od ponovnog javljanja DVT-a ili PE-a</p> <p>Kod preporučene doze Xarelto 10 mg jedanput na dan, nije potrebna prilagodba doze</p>

INDIKACIJA	DOZIRANJE	POSEBNE POPULACIJE
Prevenција VTE-a u odraslih bolesnika koji se podvrgavaju elektivnom kirurškom zahvatu ugradnje umjetnog kuka ili koljena	Xarelto 10 mg jedanput na dan	
Prevenција aterotrombotskih događaja u odraslih bolesnika s BKA-om ili simptomatskim BPA-om s visokim rizikom od ishemijskih događaja	Xarelto 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji s acetilsalicilatnom kiselinom 75-100 mg/dan	
Prevenција aterotrombotskih događaja u odraslih bolesnika nakon ACS-a s povišenim srčanim biomarkerima	Xarelto 2,5 mg dvaput na dan u kombinaciji sa standardnom antitrombocitnom terapijom (acetilsalicilatna kiselina 75-100 mg/dan sama ili acetilsalicilatna kiselina 75-100 mg/dan uz klopidođrel 75 mg/dan ili standardnu dozu tiklopidina)	

 **Xarelto 15 mg i 20 mg moraju se uzeti s hranom**

Za bolesnike koji ne mogu progutati cijelu tabletu, Xarelto tableta može se zdrobiti i pomiješati s vodom ili kašom od jabuke neposredno prije uzimanja te primijeniti peroralno.

*S jednim ili više faktora rizika kao što su kongestivno zatajenje srca, hipertenzija, dob \geq 75 godina, dijabetes mellitus, prethodni moždani udar ili tranzitorna ishemijska ataka.

^bPotreban je oprez u bolesnika s klirensom kreatinina 15-29 ml/min te u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega kad se istodobno uzimaju drugi lijekovi koji povišuju koncentracije rivaroksabana u plazmi.

^cNe preporučuje se kao alternativa nefrakcioniranom heparinu u bolesnika s PE-om koji su hemodinamički nestabilni ili bi mogli dobiti trombolizu ili plućnu embolotomiju.

*Za doziranje u liječenju VTE-a i prevenciji ponavljajućeg VTE-a u pedijatrijskih bolesnika vidjeti tablicu **Način doziranja lijeka Xarelto prilagođen tjelesnoj težini u djece**.

Prijavljivanje nuspojava

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem internetske stranice www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

Sve nuspojave kao i sumnju na neispravnost u kakvoći lijeka možete prijaviti i tvrtki Bayer d.o.o. putem:

- *pošte na Bayer d.o.o., Radnička cesta 80, 10000 Zagreb*
- *telefona: 01/ 6599-900
099/ 2175-150*
- *telefaksa: 01/ 6599-952*
- *elektroničke pošte na pv.croatia@bayer.com*

Ovaj edukacijski materijal dostupan je u *online* izdanju na internetskoj stranici www.edumaterial.bayer.hr.

Ovaj edukacijski materijal, u papirnatom obliku ili karticu s poveznicom na online izdanje, možete dodatno zatražiti i od stručnih suradnika tvrtke Bayer d.o.o. ili u Medicinskom odjelu tvrtke na tel. 01/6599-900 ili putem adrese elektroničke pošte na medical.croatia@bayer.com, gdje također možete dobiti i sve informacije vezano uz ovaj lijek.



Bayer d.o.o.
Radnička cesta 80
10000 Zagreb

MA-XAR-HR-0069-1
17 Jan 2022