

Ghidul medicului prescriptor de Xanirva (rivaroxaban) capsule

Acest ghid oferă recomandări pentru utilizarea corespunzătoare a Xanirva în următoarele indicații:

- Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la adulții eligibili cu fibrilație atrială (FA) non-valvulară
- Tratatamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recurenței TVP și a EP la adulți (nu se recomandă utilizarea pentru pacienții cu EP instabili hemodinamic)
- Prevenirea tromboemboliei venoase (TEV) la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție de înlocuire a articulației șoldului sau genunchiului

Acesta include următoarele informații:

- **Recomandări cu privire la doze**
- **Administrarea orală**
- **Procedura perioperatorie**
- **Contraindicații**
- **Supradozaj**
- **Gestionarea complicațiilor hemoragice**
- **Testarea coagulării**

Cuprins

1. Recomandări cu privire la doze	4
Adulți: Prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții adulți cu FA non-valvulară	4
Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recurenței TVP și a EP la pacienții adulți și la copii	6
Adulți: Prevenirea TEV la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție de înlocuire a articulației șoldului sau genunchiului	9
2. Administrare orală.....	10
3. Gestionare perioperatorie	10
4. Puncție sau anestezie spinală/epidurală	11
5. Trecerea de la antagoniști ai vitaminei K (AVK) la Xanirva.....	12
6. Trecerea de la Xanirva la AVK	13
7. Trecerea de la anticoagulante administrate parenteral la Xanirva	14
8. Trecerea de la Xanirva la anticoagulante administrate parenteral	14
9. Populații cu risc potențial mai mare de sângerare	15
10. Alte contraindicații	16
11. Supradozaj	17
12. Testarea coagulării.....	17
13. Tabel de prezentare generală a dozelor	18
14. Raportarea reacțiilor adverse suspectate	20

Ghidul medicului prescriptor

Ghidul medicului prescriptor oferă recomandări pentru utilizarea Xanirva pentru a reduce la minim riscul de sângerare în timpul tratamentului cu Xanirva. Ghidul medicului prescriptor nu înlocuiește rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) pentru Xanirva.

Cardul de avertizare pentru pacient

Fiecare pacient căruia i se prescrie Xanirva primește un card de avertizare pentru pacient care este inclus în ambalajul medicamentului Xanirva 10 mg, 15 mg sau 20 mg, capsule.

Vă rugăm să explicați pacienților și/sau persoanelor care îi îngrijesc implicațiile tratamentului anticoagulant, subliniind, în special, necesitatea:

- respectării tratamentului;
- administrării medicamentelor cu alimente (numai pentru concentrațiile de 15 mg și 20 mg);
- recunoașterii semnelor sau simptomelor de sângerare;
- solicitării de asistență medicală atunci când este nevoie.

Cardul de avertizare pentru pacient va informa medicii curanți și stomatologii cu privire la tratamentul anticoagulant al pacientului și va conține informații de contact pentru situații de urgență.

Vă rugăm să instruiți pacienții sau persoanele care îi îngrijesc să aibă asupra lor în permanență cardul de avertizare pentru pacient și să îl prezinte fiecărui furnizor de servicii medicale. De asemenea, vă rugăm să instruiți pacientul să bifeze căsuța corespunzătoare de pe cardul de avertizare pentru pacient, în funcție de doza pe care o ia.

1. Recomandări cu privire la doze

Adulți: Prevenirea accidentului vascular cerebral la pacienții adulți cu FA non-valvulară

Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, vârsta ≥ 75 de ani, diabetul zaharat, accidentul vascular cerebral anterior sau atacul ischemic tranzitoriu în antecedente.

Doza recomandată pentru prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții cu FA non-valvulară este de **20 mg o dată pe zi**.

Schema referitoare la doză	
Tratament continuu	
Xanirva 20 mg o dată pe zi*	
	sau 
A se administra cu alimente	

*La pacienții cu **insuficiență renală moderată sau severă**, doza recomandată este de **15 mg o dată pe zi**.

Pacienți cu insuficiență renală:

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/minut) sau severă (15-29 ml/minut), doza recomandată este de 15 mg o dată pe zi. Xanirva trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece datele clinice limitate indică o concentrație plasmatică crescută semnificativ. Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu clearance-ul creatininei < 15 ml/minut.

Xanirva trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală care primesc concomitent alte medicamente care cresc concentrațiile plasmatice ale rivaroxaban.

Durata tratamentului:

Xanirva trebuie continuat pe termen lung, cu condiția ca beneficiul terapiei de prevenire a accidentului vascular cerebral să depășească riscul potențial de sângerare.

Doză omisă:

În cazul în care se omite o doză, pacientul trebuie să ia imediat Xanirva și să continue în ziua următoare cu administrarea o dată pe zi, conform recomandărilor. Nu trebuie luată o doză dublă în aceeași zi pentru a compensa o doză uitată.

Pacienți cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent:

Există o experiență limitată privind administrarea unei doze reduse de Xanirva 15 mg o dată pe zi (sau Xanirva 10 mg o dată pe zi pentru pacienții cu insuficiență renală moderată [clearance-ul creatininei 30-49 ml/minut]) în asociere cu un inhibitor P2Y₁₂, pentru o perioadă de maximum 12 luni, la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită anticoagulare orală și angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent.

Pacienți supuși cardioversiei:

Xanirva poate fi inițiat sau continuat la pacienții care necesită cardioversie.

Pentru cardioversia ghidată prin ecocardiografie transesofagiană (ETE) la pacienții netratați anterior cu anticoagulante, tratamentul cu Xanirva trebuie început cu cel puțin 4 ore înainte de cardioversie pentru a asigura o anticoagulare adecvată. Pentru toți pacienții, confirmarea că administrarea medicamentului Xanirva la pacient s-a realizat conform prescripției, trebuie verificată înainte de cardioversie. Deciziile de inițiere și cele referitoare la durata tratamentului trebuie să ia în considerare ghidurile existente de recomandare a tratamentului cu anticoagulante la pacienții supuși cardioversiei.

Tratamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recurenței TVP și a EP la pacienții adulți și la copii

Adulți

Pacienții adulți sunt tratați inițial cu 15 mg **de două ori pe zi** în primele trei săptămâni. Acest tratament inițial este urmat de 20 mg **o dată pe zi** pentru perioada de tratament continuu. Atunci când este indicată prevenirea prelungită a recurenței TVP și EP (după finalizarea a cel puțin 6 luni de tratament pentru TVP sau EP), **doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi**. La pacienții la care riscul de recurență TVP și EP este considerat crescut, precum cei cu comorbidități complicate sau la cei care au dezvoltat **recurența TVP sau EP în perioada de profilaxie** extinsă cu Xanirva 10 mg o dată pe zi, trebuie **luată în considerare** o doză de Xanirva **20 mg o dată pe zi**.

Xanirva 10 mg **NU** se recomandă pentru tratamentul inițial de 6 luni al TVP sau EP.

Schema referitoare la doze		
TRATAMENT INIȚIAL	TRATAMENT CONTINUU	TRATAMENT PRELUNGIT
Xanirva 15 mg de două ori pe zi A SE ADMINISTRA CU ALIMENTE  sau  ZILELE 1 – 21	Xanirva 20 mg o dată pe zi* A SE ADMINISTRA CU ALIMENTE  sau  DIN ZIUA 22	Xanirva 10 mg o dată pe zi A SE ADMINISTRA CU SAU FĂRĂ ALIMENTE Doza recomandată  sau  DUPĂ 6 LUNI Xanirva 20 mg o dată pe zi* A SE ADMINISTRA CU ALIMENTE <i>Dacă există un risc ridicat de recurență TEV (de exemplu, comorbidități complicate sau recurență EP ori TVP în timpul prevenirii prelungite cu 10 mg o dată pe zi),</i>  Sau 

*Pacienții cu TVP/EP și insuficiență renală pot fi luați în considerare pentru reducerea dozei.

Copii

Xanirva 15 mg capsule, Xanirva 20 mg capsule se poate utiliza pentru a obține doza corespunzătoare în funcție de greutate.

- Pentru copiii și adolescenții cu greutatea cuprinsă între 30 kg și 50 kg, utilizați comprimatul filmat sau capsula de **15 mg o dată pe zi**.

- Pentru copiii și adolescenții cu greutatea ≥ 50 kg, utilizați comprimatul filmat/capsula de **20 mg o dată pe zi**.
- Pentru pacienții cu greutatea corporală mai mică de 30 kg, citiți rezumatul caracteristicilor produsului pentru medicamentele care conțin rivaroxaban sub formă de granule pentru suspensie orală.

Xanirva este indicat pentru tratamentul (utilizând cea mai adecvată formă farmaceutică) tromboembolismului venos (TEV) și prevenirea recurenței TEV la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani și cu o greutate între 30 kg și de 50 kg (concentrația de 15 mg) sau cu greutate mai mare de 50 kg (concentrația de 20 mg) după cel puțin 5 zile de tratament anticoagulant inițial administrat pe cale parenterală.

Pacienți cu insuficiență renală:

Adulți

Pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/minut) sau severă (15-29 ml/minut) tratați pentru TVP acută, EP acută și prevenirea recurenței TVP și EP trebuie tratați cu Xanirva 15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni.

Ulterior, doza recomandată este de 20 mg o dată pe zi. Trebuie luată în considerare o reducere a dozei de la 20 mg o dată pe zi la 15 mg o dată pe zi, dacă riscul de sângerare evaluat al pacientului depășește riscul de recurență TVP și EP. Recomandarea pentru utilizarea dozei de 15 mg se bazează pe modelarea farmacocinetică (FC) și nu a fost studiată în acest context clinic. Xanirva trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă (ClCr 15-29 ml/minut) și nu se recomandă utilizarea la pacienții cu ClCr < 15 ml/minut. Atunci când doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi (după ≥ 6 luni de tratament), nu este necesară ajustarea dozei față de doza recomandată.

Xanirva trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală (cu insuficiență renală moderată, ClCr 30-49 ml/minut pentru Xanirva 10 mg) care primesc concomitent alte medicamente care cresc concentrațiile plasmatiche ale rivaroxaban.

Copii

Nu este necesară ajustarea dozei la copiii și adolescenții cu insuficiență renală ușoară (rata de filtrare glomerulară: $50 \text{ ml} \leq 80 \text{ ml/minut/1,73 m}^2$), pe baza datelor la adulți și a datelor limitate la copii și adolescenți.

Xanirva nu este recomandat la copiii și adolescenții cu insuficiență renală moderată sau severă (rata de filtrare glomerulară $< 50 \text{ ml/minut/1,73 m}^2$), deoarece nu sunt disponibile date clinice.

Durata tratamentului:

Adulți

Trebuie avut în vedere tratamentul de scurtă durată cu Xanirva la pacienții cu TVP/EP provocată de factori de risc tranzitorii majori (și anume, intervenție chirurgicală majoră recentă sau traumatism recent). Trebuie avut în vedere tratamentul de durată mai lungă la pacienții cu TVP/EP provocată fără legătură cu factori de risc tranzitorii majori, TVP/EP neprovocată sau TVP/EP recurentă în antecedente.

Copii

Toți copiii, cu excepția celor cu vârsta mai mică de 2 ani, cu tromboză asociată cateterului

Tratamentul cu Xanirva trebuie să continue timp de cel puțin 3 luni. Tratamentul poate fi prelungit până la 12 luni atunci când este necesar din punct de vedere clinic. Raportul beneficiu/risc al continuării terapiei

după 3 luni trebuie evaluat pe baza riscului individual, ținând seama de riscul de tromboză recurentă în comparație cu riscul potențial de sângerare.

Doză omisă:

Adulți

Perioada cu tratament administrat de două ori pe zi (15 mg de două ori pe zi în primele 3 săptămâni)

În cazul în care se omite o doză, pacientul trebuie să ia imediat Xanirva pentru a asigura administrarea a 30 mg de Xanirva pe zi. În acest caz, se pot lua două capsule de 15 mg odată. Continuați în ziua următoare cu doza obișnuită de 15 mg de două ori pe zi.

Perioada cu tratament administrat o dată pe zi (după 3 săptămâni)

În cazul în care se omite o doză, pacientul trebuie să ia imediat Xanirva și să continue în ziua următoare cu administrarea o dată pe zi, conform recomandărilor. Doza nu trebuie dublată în aceeași zi pentru a compensa o doză uitată.

Copii

Schema cu administrare o dată pe zi

O doză omisă trebuie luată cât mai curând posibil după ce se observă, însă numai în aceeași zi. Dacă nu este posibil acest lucru, pacientul trebuie să omită doza și să continue cu doza următoare, conform prescripției. Pacientul nu trebuie să ia două doze pentru a compensa o doză uitată.

Schema cu administrare de două ori pe zi

O doză de dimineață omisă trebuie luată imediat când se observă și poate fi luată împreună cu doza de seară. O doză de seară omisă poate fi luată numai în seara respectivă.

Schema cu administrare de trei ori pe zi

Schema de administrare de trei ori pe zi cu intervale de aproximativ 8 ore trebuie reluată pur și simplu la următoarea doză programată, fără a compensa doza omisă.

În ziua următoare,

copilul trebuie să continue schema regulată cu administrare o dată pe zi, de două ori pe zi sau de trei ori pe zi.

Adulți: Prevenirea TEV la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție de înlocuire a articulației șoldului sau genunchiului

Doza recomandată este de Xanirva 10 mg, administrată pe cale orală **o dată pe zi**. Doza inițială trebuie să fie administrată la 6 până la 10 ore după operație, cu condiția ca hemostaza să fi fost stabilită.

Schema referitoare la doză Durata tratamentului individual	
Xanirva 10 mg o dată pe zi	
A se administra cu sau fără alimente	

Durata tratamentului:

Durata tratamentului depinde de riscul individual al pacientului pentru tromboembolism venos, care este determinat de tipul de intervenție chirurgicală ortopedică.

- Pentru pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore la șold, se recomandă o durată de tratament de 5 săptămâni
- Pentru pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore la genunchi, se recomandă o durată de tratament de 2 săptămâni.

Doză omisă:

În cazul în care se omite o doză, pacientul trebuie să ia Xanirva imediat și apoi să continue în ziua următoare cu administrarea o dată pe zi, ca și până atunci. Doza nu trebuie dublată în aceeași zi pentru a compensa o doză uitată.

2. Administrare orală

Xanirva 10 mg capsule se poate administra cu sau fără alimente.

Xanirva 15 mg și 20 mg capsule trebuie administrat cu alimente. Administrarea acestor doze cu alimente susține în același timp absorbția necesară a medicamentului, asigurând astfel o biodisponibilitate orală ridicată.

Adulți

Pentru pacienții care nu pot înghiți capsule întregi:

- **conținutul capsulei** poate fi **amestecat** cu apă sau piure de mere imediat înainte de utilizare și apoi administrat pe cale orală. După administrarea capsulelor presărate de Xanirva 15 mg sau 20 mg, doza trebuie să fie urmată imediat de alimente.

Conținutul capsulei de Xanirva se poate administra, de asemenea, prin tuburi gastrice după confirmarea poziționării gastrice corecte a tubului. Conținutul capsulei se amestecă într-o cantitate mică de apă care trebuie să se administreze prin intermediul unui tub gastric, după care acesta trebuie clătit cu apă. După administrarea conținutului capsulelor de Xanirva 15 mg sau 20 mg, doza trebuie să fie urmată imediat de nutriție enterală.

Copii

Pentru copiii cu greutatea ≥ 30 kg care nu pot înghiți capsule întregi, trebuie utilizate alte produse care conțin rivaroxaban sub formă de granule pentru suspensie orală. Dacă suspensia orală nu este disponibilă imediat atunci când se prescriu doze de rivaroxaban de 15 mg sau 20 mg, acestea pot fi furnizate prin presărarea conținutului capsulelor de 15 mg sau 20 mg și amestecarea cu apă sau piure de mere imediat înainte de utilizare și administrarea orală.

Suspensia orală și conținutul capsulei de Xanirva pot fi administrate prin sondă nazogastrică sau de alimentare gastrică. Plasarea gastrică a sondei trebuie confirmată înainte de a administra Xanirva. Evitați administrarea Xanirva distal față de stomac.

3. Gestionare perioperatorie

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, dacă este posibil și pe baza opiniei clinice a medicului:

- Trebuie oprită administrarea Xanirva 10/15/20 mg cu cel puțin 24 de ore înainte de intervenție

În cazul în care procedura nu poate fi amânată, riscul crescut de sângerare trebuie evaluat în raport cu urgența intervenției.

Administrarea Xanirva trebuie reluată cât mai curând posibil după procedura invazivă sau intervenția chirurgicală, cu condiția ca situația clinică să permită și să se fi stabilit o hemostază adecvată.

4. Puncție sau anestezie spinală/epidurală

Atunci când se utilizează rahianestezia (anestezia spinală/epidurală) sau puncția spinală/epidurală, pacienții tratați cu medicamente antitrombotice pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice au un risc de apariție a unui hematom epidural sau spinal, care poate determina paralizie de lungă durată sau permanentă. Riscul acestor evenimente poate fi crescut de utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale permanente, sau prin utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza. Riscul poate fi, de asemenea, crescut prin puncția epidurală sau spinală traumatică sau repetată. Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru identificarea semnelor sau simptomelor de afectare neurologică (de exemplu, senzație de amorțeală sau de slăbiciune la nivelul membrelor inferioare, disfuncție la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă se constată tulburarea neurologică, se impun diagnosticul și tratamentul de urgență. Înaintea intervenției la nivelul canalului rahidian, medicul trebuie să ia în considerare potențialul beneficiu raportat la risc, la pacienții care utilizează tratament anticoagulant sau la pacienții care urmează să utilizeze tratament anticoagulant, pentru tromboprofilaxie.

Recomandări specifice fiecărei indicații

Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară/

Tratamentul TVP și EP și prevenirea recurenței TVP și EP la pacienții adulți/

Tratamentul TEV și prevenirea recurenței TEV la copii

Nu există experiență clinică cu privire la utilizarea capsulelor de Xanirva 15 mg și 20 mg la adulți și nici cu privire la utilizarea Xanirva la copii în aceste situații. Trebuie luat în considerare profilul farmacocinetic al Xanirva pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a Xanirva și realizarea rahianesteziei (epidurală/spinală) sau a puncției spinale. Plasarea sau îndepărtarea unui cateter epidural sau puncția lombară se realizează cel mai bine atunci când efectul anticoagulant al Xanirva este estimat a fi scăzut. Cu toate acestea, nu se cunoaște momentul exact pentru a se obține un efect anticoagulant suficient de scăzut la fiecare pacient și ar trebui să fie pus în balanță cu urgența unei proceduri de diagnosticare.

Pentru îndepărtarea unui cateter epidural și pe baza caracteristicilor farmacocinetice generale, trebuie să treacă cel puțin de 2 ori timpul de înjumătățire, anume, cel puțin 18 ore la pacienții adulți tineri și 26 de ore la pacienții vârstnici, după ultima administrare de Xanirva (vezi pct. 5.2 din RCP). După îndepărtarea cateterului trebuie să treacă cel puțin 6 ore înainte de a administra următoarea doză de Xanirva. Dacă se produce puncția traumatică, administrarea Xanirva trebuie amânată timp de 24 de ore.

Nu sunt disponibile date privind momentul plasării sau al îndepărtării unui cateter la nivelul canalului rahidian la copii în timpul tratamentului cu Xanirva. Întrerupeți Xanirva și luați în considerare un anticoagulant cu acțiune scurtă administrat parenteral.

Prevenirea TEV la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție de înlocuire a articulației șoldului sau genunchiului

Trebuie luat în considerare profilul farmacocinetic al Xanirva pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a Xanirva și realizarea rahianesteziei (epidurală/spinală) sau a puncției spinale.

Plasarea sau îndepărtarea unui cateter epidural sau puncția lombară se realizează cel mai bine atunci când efectul anticoagulant al Xanirva este estimat a fi scăzut (vezi pct. 5.2 din RCP).

Înainte de a îndepărta cateterul epidural trebuie să treacă cel puțin 18 ore de la ultima administrare a Xanirva. După îndepărtarea cateterului trebuie să treacă cel puțin 6 ore înainte de a administra următoarea doză de Xanirva. Dacă se produce puncția traumatică, administrarea Xanirva trebuie amânată timp de 24 de ore.

5. Trecerea de la antagoniști ai vitaminei K (AVK) la Xanirva

- Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice

La pacienții tratați pentru **prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice**, tratamentul cu AVK trebuie oprit și trebuie inițiată terapia cu Xanirva atunci când **INR $\leq$ 3,0**.



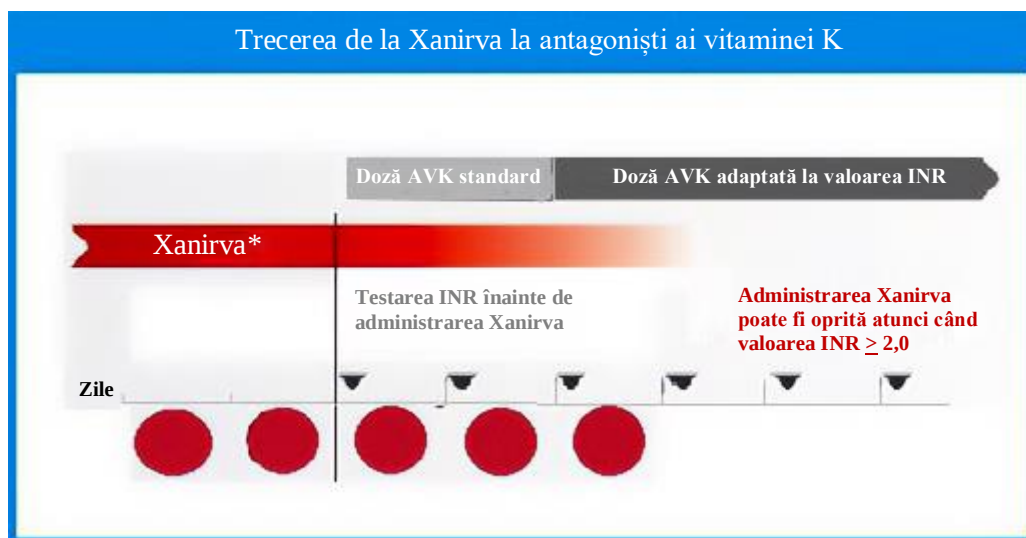
- TVP și EP și prevenirea recurenței TVP și EP

La pacienții tratați pentru **TVP, EP și pentru prevenirea recurenței TVP și EP**, tratamentul cu AVK trebuie oprit și trebuie inițiată terapia cu Xanirva atunci când **INR $\leq$ 2,5**.



Măsurarea INR nu este adecvată pentru a măsura activitatea anticoagulantă a Xanirva și, prin urmare, nu trebuie utilizată în acest scop. Tratamentul doar cu Xanirva nu necesită monitorizarea de rutină a parametrilor de coagulare.

6. Trecerea de la Xanirva la AVK



*A se vedea recomandarea referitoare la doză pentru doza zilnică necesară

Este important să se asigure o anticoagulare adecvată, minimizând în același timp riscul de sângerare în timpul conversiei terapiei.

Adulți și copii

La trecerea la AVK, Xanirva și AVK trebuie să se administreze concomitent până când **INR $\geq 2,0$** . În timpul primelor două zile ale perioadei în care se efectuează trecerea, trebuie utilizată doza inițială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcție de valorile INR.

Valoarea INR nu este adecvată pentru a măsura activitatea anticoagulantă a Xanirva. În perioada în care pacienților li se administrează Xanirva concomitent cu AVK, nu trebuie efectuate testări ale valorii INR mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare, însă acestea trebuie efectuate înainte de administrarea următoarei doze de Xanirva. Odată ce Xanirva este întrerupt, valorile INR obținute la cel puțin 24 de ore după ultima doză reflectă, în mod fiabil, dozajul de AVK.

Copii

La copiii la care se efectuează trecerea de la Xanirva la AVK trebuie să continue administrarea Xanirva timp de 48 ore după prima doză de AVK. După 2 zile de administrare concomitentă trebuie determinat INR înainte de următoarea doză de Xanirva programată. Se recomandă ca administrarea concomitentă a Xanirva și AVK să continue până ce valoarea INR este $\geq 2,0$.

7. Trecerea de la anticoagulante administrate parenteral la Xanirva

- La pacienții cărora li se administrează continuu un medicament pe cale parenterală, precum heparină nefracționată administrată intravenos: administrarea Xanirva trebuie începută în momentul întreruperii administrării de medicament pe cale parenterală.
- Pacienți cărora li se administrează un medicament parenteral cu o schemă de dozare fixă, precum heparina cu greutate moleculară mică (HGMM): întrerupeți administrarea anticoagulantului parenteral și începeți administrarea Xanirva cu 0 până la 2 ore înaintea momentului la care este programată următoarea administrare de medicament pe cale parenterală.

8. Trecerea de la Xanirva la anticoagulante administrate parenteral

Administrați prima doză de anticoagulant pe cale parenterală la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de Xanirva.

9. Populații cu risc potențial mai mare de sângerare

La fel ca toate anticoagulantele, Xanirva poate crește riscul de sângerare.

Prin urmare, Xanirva este contraindicat la pacienți cu:

- hemoragie activă, semnificativă din punct de vedere clinic;
- leziune sau afecțiune considerată a avea un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerarea gastrointestinală curentă sau recentă, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenție chirurgicală recentă oftalmică, cerebrală sau spinală, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arterio-venoase, anevrism vascular sau anormalități vasculare intraspinale sau intracerebrale majore;
- Tratament concomitent cu orice alte medicamente anticoagulante, de exemplu, heparină nefracționată (HNF), heparină cu greutate moleculară mică (enoxaparina, dalteparina etc.), derivate de heparină (fondaparina etc.), anticoagulante orale (warfarina, dabigatran etexilat, apixaban etc.), exceptând situațiile specifice de schimbare a tratamentului la sau de la Xanirva sau când heparina nefracționată este administrată la dozele necesare pentru a menține deschis un cateter venos central sau arterial;
- Afecțiune hepatică asociată cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh B și C.

Pacienți vârstnici: riscul de sângerare crește odată cu înaintarea în vârstă.

Mai multe subgrupe de pacienți prezintă un risc crescut și trebuie monitorizați cu atenție pentru semne și simptome de complicații hemoragice.

Decizia de tratament la acești pacienți trebuie luată după evaluarea beneficiilor tratamentului în raport cu riscul de sângerare.

Pacienți cu insuficiență renală:

Pentru adulți, a se vedea recomandările referitoare la doze pentru pacienții cu insuficiență renală moderată (ClCr 30-49 ml/minut) sau severă (ClCr 15-29 ml/minut). Xanirva trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu ClCr 15-29 ml/minut și la pacienții cu insuficiență renală care administrează concomitent alte medicamente care cresc concentrația plasmatică a rivaroxaban. Utilizarea Xanirva nu este recomandată la pacienții cu ClCr <15 ml/minut.

Pacienți care primesc concomitent alte medicamente:

- Nu se recomandă utilizarea Xanirva la pacienții la care se administrează antimicotice azolice (cum sunt ketoconazol, itraconazol, voriconazol și posaconazol) sau inhibitori ai proteazei HIV (de exemplu, ritonavir).
- Se recomandă precauție deosebită dacă pacienții sunt tratați concomitent cu medicamente care afectează hemostaza, cum sunt medicamentele antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), acid acetilsalicilic (AAS), inhibitori ai agregării plachetare sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN).
- Pacienți cu SCA și pacienți cu BAC/BAP: Pacienții tratați cu medicamente antiplachetare trebuie să primească tratament concomitent cu AINS numai dacă beneficiul depășește riscul de sângerare.
- Interacțiunea cu eritromicina, claritromicina sau fluconazol probabil că nu este relevantă din punct de vedere clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc ridicat (pentru pacienții cu insuficiență renală, a se vedea mai sus).

Au fost efectuate studii privind interacțiunea numai în rândul adulților. Nu se cunoaște amploarea interacțiunilor la copii și adolescenți. Atenționările de mai sus trebuie luate în considerare și pentru copii și adolescenți.

Pacienți cu alți factori de risc hemoragic:

Similar altor medicamente antitrombotice, Xanirva nu este recomandat la pacienți cu risc crescut de sângerare, precum:

- sindroame hemoragice congenitale sau dobândite
- hipertensiune arterială severă necontrolată
- alte afecțiuni gastrointestinale fără boală ulceroasă gastrointestinală activă, care pot determina potențiale complicații hemoragice (de exemplu, boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și boală de reflux gastro-esofagian)
- retinopatie vasculară
- bronșiectazii sau antecedente de hemoragie pulmonară.

Pacienți cu cancer:

Pacienții cu afecțiuni maligne pot prezenta simultan un risc mai mare de sângerare și tromboză. Beneficiul individual al tratamentului antitrombotic ar trebui cântărit față de riscul de sângerare la pacienții cu cancer activ dependent de localizarea tumorii, tratamentul antineoplazic și stadiul bolii. Tumorile cu localizare în tractul gastrointestinal sau genitourinar au fost asociate cu un risc crescut de sângerare în timpul tratamentului cu rivaroxaban.

La pacienții cu neoplasme maligne cu risc crescut de sângerare, utilizarea rivaroxaban este contraindicată (a se vedea mai sus).

10. Alte contraindicații

Xanirva este contraindicat în timpul sarcinii și alăptării. Femeile aflate la vârstă fertilă trebuie să evite să rămână gravide în timpul tratamentului cu Xanirva. Xanirva este, de asemenea, contraindicat în caz de hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

11. Supradozaj

În cazul utilizării la adulți a unor doze foarte mari de 50 mg sau mai mult de Xanirva, se așteaptă un efect de plafon, fără creșterea suplimentară a expunerii plasmatice medii, din cauza absorbției limitate; cu toate acestea, nu sunt disponibile date privind aceste doze foarte mari la copii. La copii s-a constatat o scădere a biodisponibilității relative pentru doze în creștere (în mg/kg greutate corporală), sugerând limitări de absorbție pentru dozele mai mari, chiar și atunci când se administrează împreună cu alimente. Este disponibil un agent de inversare specific care antagonizează efectul farmacodinamic al rivaroxabanului (vezi rezumatul caracteristicilor produsului pentru andexanet alfa); cu toate acestea, nu este stabilit la copii. În cazul supradozajului, poate fi luată în considerare utilizarea cărbunelui activat, pentru a reduce absorbția.

În cazul în care apar complicații hemoragice la un pacient la care se administrează Xanirva, trebuie amânată administrarea dozei următoare de Xanirva sau dacă este necesar, trebuie întrerupt tratamentul.

Managementul individualizat al sângerării poate include:

- Tratament simptomatic, precum compresia mecanică, intervenția chirurgicală, substituția de lichide.
- Tratament de susținere hemodinamică, transfuzie de produse sau componente sanguine.
- În cazul în care sângerarea nu poate fi controlată prin măsurile descrise mai sus, trebuie luată în considerare administrarea fie a unui agent de inversare specific a inhibitorului de factor Xa (andexanet alfa), fie a unui agent de inversare procoagulant specific, cum sunt concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul recombinant VIIa (r-FVIIa). Cu toate acestea, în prezent există experiență clinică foarte limitată privind utilizarea acestor medicamente la adulții și la copiii cărora li se administrează Xanirva.

Din cauza legării puternice de proteinele plasmatice, nu este de așteptat ca Xanirva să se elimine prin dializă.

12. Testarea coagulării

Xanirva nu necesită monitorizarea de rutină a parametrilor de coagulare. Cu toate acestea, în situații excepționale când cunoașterea expunerii la Xanirva poate ajuta deciziile clinice, de exemplu, supradozajul și intervenția chirurgicală de urgență, poate fi utilă măsurarea concentrației de Xanirva.

În prezent, sunt disponibile în comerț teste anti-factor Xa cu calibratori specifici pentru Xanirva (rivaroxaban) pentru măsurarea concentrației de rivaroxaban. În cazul în care este indicat din punct de vedere clinic, evaluarea hemostazei poate fi realizată și prin măsurarea timpului de protrombină (TP), utilizându-se Neoplastin, așa cum este descris în RCP.

Următoarele teste de coagulare prezintă valori crescute: timpul de protrombină (TP), timpul de tromboplastină parțială activată (aPTT) și raportul internațional normalizat (INR) calculat pentru TP. Deoarece INR a fost dezvoltat pentru a evalua efectele AVK asupra TP, nu este, prin urmare, adecvat să se utilizeze INR pentru a măsura activitatea Xanirva.

Deciziile asupra dozelor sau de tratament nu trebuie să se bazeze pe rezultatele INR, cu excepția cazului în care se face trecerea de la Xanirva la AVK, așa cum este descris mai sus.

13. Tabel de prezentare generală a dozelor

Indicație	Doze	Grupuri speciale de pacienți ¹
Prevenirea accidentului vascular cerebral La pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară ^a	Xanirva 20 mg o dată pe zi	Funcție renală afectată cu ClCr 15-49 ml/minut ^b : Xanirva 15 mg o dată pe zi Angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent (pentru maximum 12 luni): - Xanirva 15 mg o dată pe zi plus un inhibitor al P2Y ₁₂ (de exemplu, clopidogrel) Angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent la pacienți cu funcție renală afectată ClCr 30-49 ml/minut^b) - Xanirva 10 mg o dată pe zi plus un inhibitor al P2Y ₁₂ (de exemplu, clopidogrel)
Tratamentul TVP și EP^c și prevenirea recurenței TVP și EP:	Adulți: Tratamentul și prevenirea recurenței: Zilele 1 - 21: Xanirva 15 mg de două ori pe zi Prevenirea recurenței: Începând cu ziua 22: Xanirva 20 mg o dată pe zi Prevenirea prelungită a recurenței: începând cu luna 7: Xanirva 10 mg o dată pe zi Prevenirea prelungită a recurenței la pacienții cu risc crescut: Xanirva 20 mg o dată pe zi Pentru prevenirea prelungită a recurenței, începând cu luna 7, la pacienții cu risc crescut de TVP sau EP recurentă, precum cei: - cu comorbidități complicate - la care s-a dezvoltat recurența TVP sau EP în perioada de prevenire prelungită cu Xanirva 10 mg	<u>Funcție renală afectată cu ClCr 15-49 ml/minut^b:</u> Tratamentul și prevenirea recurenței: Zilele 1 - 21: Xanirva 15 mg de două ori pe zi După aceea, Xanirva 15 mg o dată pe zi în loc de Xanirva 20 mg o dată pe zi , dacă riscul de sângerare evaluat pentru pacient depășește riscul de recurență. Atunci când doza recomandată de Xanirva este de 10 mg o dată pe zi, nu este necesară ajustarea dozei <u>Copii (dozele se bazează pe greutatea corporală)</u> Xanirva 15 mg capsule, Xanirva 20 mg capsule se pot utiliza pentru a obține doza corespunzătoare în funcție de greutate. Pentru copiii și adolescenții cu greutatea cuprinsă între 30 kg și 50 kg, utilizați capsula de 15 mg. Pentru copiii și adolescenții cu greutatea ≥ 50 kg, utilizați capsula de 20 mg.

Indicație	Doze	Grupuri speciale de pacienți ¹
Prevenirea TEV la adulții supuși unei intervenții chirurgicale de elecție de înlocuire a articulației șoldului sau genunchiului	Xanirva 10 mg o dată pe zi Intervenție chirurgicală de înlocuire a articulației șoldului Tratament cu durată de 5 săptămâni Intervenție chirurgicală de înlocuire a articulației genunchiului Tratament cu durată de 2 săptămâni	

Xanirva 15 mg și 20 mg trebuie administrat cu alimente¹

Pentru pacienții care nu pot înghiți capsule întregi:

- conținutul capsulei poate fi amestecat cu apă sau piure de mere imediat înainte de utilizare și apoi administrat pe cale orală.

^a Cu unul sau mai mulți factori de risc, precum insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, vârsta ≥ 75 de ani, diabetul zaharat, accidentul vascular cerebral anterior sau atacul ischemic tranzitoriu în antecedente.

^b A se utiliza cu precauție la pacienții cu clearance-ul creatininei 15-29 ml/minut și la pacienții cu insuficiență renală atunci când administrează concomitent alte medicamente care cresc concentrația plasmatică a rivaroxaban.

^c Nu se recomandă ca alternativă la heparina nefracționată la pacienții cu EP care sunt instabili hemodinamic sau care pot beneficia de tromboliză sau embolectomie pulmonară.

Pentru informații suplimentare, vă rugăm să citiți rezumatul caracteristicilor produsului (RCP).

14. Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este important să raportați orice reacție adversă suspectată, asociată cu administrarea medicamentului Xanirva (rivaroxaban), către Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale din Republica Moldova, în conformitate cu sistemul național de raportare, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Medicamentului și Dispozitivelor Medicale din Republica Moldova (www.amdm.gov.md), la secțiunea Medicamente/Farmacovigilență/Raportează o reacție adversă.

Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale din Republica Moldova,
Secția Farmacovigilență,
MD-2028, Republica Moldova, mun. Chișinău,
str. Korolenko 2/1 Tel: (+373) 22 88 43 38
E-mail: farmacovigilenta@amdm.gov.md

Raportare online: <https://amdm.gov.md/ro/page/raporteaza-o-reactie-adversa>
www.amdm.gov.md

Totodată, reacțiile adverse suspectate se pot raporta și către Reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

„Labormed - Pharma” S.A., București, Sucursala Chișinău
MD-2004, Republica Moldova, Chișinău, str. Serghei Lazo 40, of.4
Tel.: + 373 22 00 93 03
E-mail: PV-Moldova@zentiva.com