

KARDATUXAN (rivaroxaban)

GHIDUL MEDICULUI PRESCRIPTOR

Acest ghid trebuie utilizat pentru a sprijini utilizarea corespunzătoare a KARDATUXAN în următoarele indicații:

- Prevenirea accidentului vascular cerebral (AVC) și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV) cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, vârsta ≥ 75 ani, diabetul zaharat, accidentul vascular cerebral sau atacul ischemic tranzitoriu în antecedente.
- Tratatamentul trombozei venoase profunde (TVP) și al emboliei pulmonare (EP) și prevenirea recurenței TVP și a EP la pacienții adulți (nu este recomandată utilizarea la pacienții cu EP instabili hemodinamic)
- Prevenirea evenimentelor tromboembolice venoase (TEV) la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție de înlocuire a articulației șoldului sau genunchiului
- Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală arterială coronariană (BAC) sau boală arterială periferică (BAP) simptomatică cu risc crescut de evenimente ischemice
- Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți după un sindrom coronarian acut (SCA) cu valori crescute ale biomarkerilor cardiaci, administrat în asociere cu terapie antiagregantă plachetară

Ghidul include următoarele informații:

- Cardul de avertizare al pacientului
- Doze recomandate
- Administrarea orală
- Gestionare perioperatorie
- Contraindicații
- Supradozaj
- Gestionarea complicațiilor hemoragice
- Testarea parametrilor de coagulare
- Tabel prezentare doze
- Apel la raportarea de reacții adverse

Ghidul medicului prescriptor

Ghidul medicului prescriptor oferă recomandări pentru utilizarea KARDATUXAN în vederea reducerii la minimum a riscului de sângerare în timpul tratamentului cu KARDATUXAN.

Acest ghid de prescriere nu înlocuiește rezumatul caracteristicilor produsului KARDATUXAN.

Cardul de avertizare al pacientului

Un card de avertizare al pacientului este inclus în ambalajul medicamentului pentru fiecare pacient căruia i se prescrie KARDATUXAN 2,5 mg, 10 mg, 15 mg sau 20 mg. Vă rugăm să explicați pacienților implicațiile tratamentului anticoagulant, subliniind în special:

- Importanța respectării tratamentului;
- Necesitatea administrării medicamentului cu alimente (doar pentru concentrațiile de 15 mg și 20 mg);
- Importanța recunoașterii semnelor sau simptomelor de sângerare;
- Când să solicite asistență medicală.

Cardul de avertizare al pacientului va informa medicii și stomatologii curanți despre tratamentul anticoagulant al pacientului și va conține informații de contact în caz de urgență.

Vă rugăm să instruiți pacienții să poarte asupra lor în permanență cardul de avertizare al pacientului și să îl prezinte fiecărui profesionist din domeniul sănătății. De asemenea, vă rugăm să instruiți pacientul să bifeze căsuța adecvată de pe cardul de avertizare al pacientului, corespunzătoare dozei pe care o ia.

CUPRINS

Prevenirea accidentului vascular cerebral (AVC) și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară (FANV)

Tratamentul TVP și EP și prevenirea recurenței TVP și EP

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

Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală arterială coronariană (BAC) și boala arterială periferică (BAP) simptomatică cu risc crescut de evenimente ischemice

Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți după un sindrom coronarian acut (SCA) cu valori crescute ale biomarkerilor cardiaci, administrat în asociere cu terapie antiagregantă plachetară (prevenție secundară după un sindrom coronarian acut)

PREVENIREA ACCIDENTULUI VASCULAR CEREBRAL (AVC) ȘI A EMBOLIEI SISTEMICE LA PACIENȚII ADULȚI CU FIBRILAȚIE ATRIALĂ NON-VALVULARĂ (FANV)

Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară care prezintă unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, vârsta ≥ 75 ani, diabetul zaharat, precum și accidentul vascular cerebral (AVC) sau atac ischemic tranzitor (AIT) în antecedente.

DOZE RECOMANDATE

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 (administrată 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 (clearance-ul creatininei 15-29 ml/minut) doza recomandată este de 15 mg o dată pe zi. KARDATUXAN trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă, deoarece datele clinice limitate indică concentrații plasmatice crescute semnificativ. Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu clearance-ul creatininei <15 ml/minut.

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

Durata tratamentului

Tratamentul cu KARDATUXAN trebuie continuat pe termen lung dacă beneficiul prevenirii accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice depășește riscul de sângerare. Se recomandă supravegherea din punct de vedere clinic, conform practicii referitoare la terapia anticoagulantă, pe toată durata perioadei de tratament.

Doza omisă:

Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să ia imediat KARDATUXAN și să continue în ziua următoare, administrarea comprimatului o dată pe zi, conform recomandărilor. Nu trebuie luată o doză dublă în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

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

Există experiență limitată cu doza redusă de 15 mg de KARDATUXAN o dată pe zi (sau KARDATUXAN 10 mg o dată pe zi la pacienții cu insuficiență renală moderată [clearance-ul creatininei 30-49 ml/minut]) în asociere cu un inhibitor P2Y₁₂, pentru o perioadă de maxim 12 luni, la pacienții cu fibrilație atrială non-valvulară care necesită angioplastie coronariană percutanată cu implantare de stent.

Pacienții supuși cardioversiei:

KARDATUXAN 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 KARDATUXAN trebuie început cu cel puțin 4 ore înainte de cardioversie pentru a asigura o anticoagulare adecvată.

ADMINISTRAREA ORALĂ

KARDATUXAN 15 mg și 20 mg trebuie administrate în timpul mesei. Administrarea acestor doze în același timp cu alimente susține absorbția necesară a medicamentului, asigurând astfel o biodisponibilitate orală crescută.

La pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatul KARDATUXAN poate fi zdrobit și amestecat cu apă sau piure de mere, imediat înaintea utilizării și administrat pe cale orală. După administrarea KARDATUXAN 15 mg sau 20 mg comprimate filmate zdrobite, doza trebuie urmată imediat de alimente.

Comprimatele zdrobite de KARDATUXAN pot fi administrate printr-o sondă de alimentare gastrică, după confirmarea plasării gastrice a sondei. Comprimatul zdrobit trebuie administrat într-o cantitate mică de apă printr-o sondă gastrică, după care sonda trebuie irigată cu apă. După administrarea unui comprimat zdrobit de KARDATUXAN 15 mg sau 20 mg, doza trebuie urmată imediat de hrănire enterală.

GESTIONARE PERIOPERATORIE

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, trebuie oprită administrarea KARDATUXAN 15/20 mg cu cel puțin 24 ore înainte de intervenție, dacă este posibil, precum și în funcție de opinia clinică a medicului. Dacă procedura nu poate fi amânată, riscul crescut de sângerare din cauza medicamentului KARDATUXAN trebuie evaluat și comparat cu gradul de urgență al intervenției.

Administrarea KARDATUXAN trebuie reluată cât mai curând posibil după procedura invazivă sau după intervenția chirurgicală, dacă starea clinică permite acest lucru și a fost restabilită hemostaza, în mod adecvat, conform aprecierii medicului curant.

PUNCȚIE SAU ANESTEZIE SPINALĂ/EPIDURALĂ

Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau a puncției spinale/epidurale la pacienții tratați cu medicamente antitrombotice pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice reprezintă 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 prin:

- utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale;
- utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza;
- puncția epidurală sau spinală, traumatică sau repetată.

Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru identificarea semnelor și 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 observă tulburări neurologice, se impune 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. Nu există experiență clinică, în aceste situații, privind utilizarea de KARDATUXAN 15 mg sau 20 mg.

Se ia în considerare profilul farmacocinetic al KARDATUXAN pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a KARDATUXAN 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 KARDATUXAN este estimat a fi scăzut. Cu toate acestea, momentul exact pentru fiecare pacient de a ajunge la un efect anticoagulant suficient de scăzut nu este cunoscut.

Pe baza caracteristicilor farmacocinetice generale, pentru plasarea sau înlăturarea unui cateter epidural trebuie să treacă cel puțin de 2 ori timpul de înjumătățire plasmatică, adică cel puțin 18 ore la pacienții adulți tineri și 26 de ore la pacienții vârstnici de la ultima administrare de KARDATUXAN (a se vedea secțiunea 5.2 a rezumatului caracteristicilor produsului). Trebuie să treacă cel puțin 6 ore de la îndepărtarea cateterului înainte de a administra următoarea doză de KARDATUXAN.

Dacă se produce puncția traumatică, administrarea KARDATUXAN trebuie amânată timp de 24 de ore.

TRECEREA DE LA ANTAGONIȘTI AI VITAMINEI K (AVK) LA KARDATUXAN

În cazul pacienților tratați pentru **prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice**, tratamentul cu AVK trebuie oprit și trebuie inițiată terapia cu KARDATUXAN atunci când valoarea INR este ≤ 3.0 .

Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură a activității anticoagulante a KARDATUXAN și, prin urmare, nu trebuie utilizată cu acest scop. Tratamentul doar cu KARDATUXAN nu necesită monitorizarea de rutină a parametrilor de coagulare.

TRECEREA DE LA KARDATUXAN LA AVK

Este important să se asigure o anticoagulare adecvată, minimizând în același timp riscul de sângerare în timpul trecerii la utilizarea unui medicament anticoagulant alternativ.

Când se face trecerea de la KARDATUXAN la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea INR este $\geq 2,0$. În primele două zile ale perioadei de tranziție, se va administra doza inițială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcție de valorile INR.

Determinarea INR nu este adecvată pentru măsurarea activității anticoagulante a KARDATUXAN. În perioada în care pacienților li se administrează KARDATUXAN concomitent cu AVK, **valorile INR se vor determina în următoarea zi, chiar înainte de administrarea următoarei doze de KARDATUXAN (dar nu mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare; în caz contrar KARDATUXAN va interfera cu rezultatul INR).** La 24 de ore de la întreruperea tratamentului cu KARDATUXAN, valorile INR vor reflecta în mod real dozajul de AVK.

TRECEREA DE LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL LA KARDATUXAN

Pacienți cărora li se administrează continuu medicamente parenterale, cum ar fi heparina nefracționată administrată intravenos: administrarea de KARDATUXAN trebuie să fie începută în momentul întreruperii administrării continue de medicament pe cale parenterală.

Pacienți cărora li se administrează un medicament parenteral cu o schemă de dozare fixă, cum ar fi heparină cu greutate moleculară mică (HGMM): se întrerupe administrarea parenterală și se începe administrarea de KARDATUXAN cu 0 până la 2 ore înaintea momentului la care este programată următoarea administrare de medicament pe cale parenterală.

TRECEREA DE LA KARDATUXAN LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL

Prima doză de anticoagulant pe cale parenterală se va administra la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de KARDATUXAN.

CONTRAINDICAȚII

La fel ca toate anticoagulantele, KARDATUXAN poate crește riscul de sângerare. Prin urmare, KARDATUXAN este contraindicat la pacienții cu:

- Hemoragie activă, semnificativă din punct de vedere clinic.
- Leziune sau afecțiune considerată a prezenta un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerația gastrointestinală curentă sau recentă, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenție chirurgicală recentă cerebrală, spinală sau oftalmică, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arterio-venoase, anevrism vascular sau anomalii 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 anticoagulant sau în care se administrează HNF în 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.

KARDATUXAN este, de asemenea, contraindicat în următoarele situații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- În timpul sarcinii. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite apariția sarcinii în timpul tratamentului cu KARDATUXAN.
- În timpul alăptării. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu KARDATUXAN.

GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI

Riscul de hemoragie crește odată cu creșterea vârstei. Mai multe subgrupuri de pacienți prezintă un risc crescut de sângerare și trebuie monitorizați cu atenție pentru semne și simptome de complicații hemoragice.

Decizia de tratament la acești pacienți trebuie luată după evaluarea beneficiului tratamentului față de riscul de sângerare:

- ***Pacienți cu insuficiență renală***

Vezi secțiunea „doze recomandate” pentru pacienții cu insuficiență renală.

- ***Pacienți cărora li se administrează concomitent alte medicamente***

- Nu se recomandă utilizarea KARDATUXAN la pacienții la care se administrează tratament sistemic concomitent cu 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) și inhibitori ai agregării plachetare sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN).

- ***Pacienți cu alți factori de risc hemoragic***

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

- afecțiuni hemoragice congenitale sau dobândite;
- hipertensiune arterială severă necontrolată;
- altă afecțiune gastrointestinală fără ulceratie activă, care poate determina potențiale complicații hemoragice (de exemplu, boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și reflux gastroesofagian);
- retinopatie vasculară;
- bronșiectazie sau antecedente de hemoragie pulmonară.

- ***Pacienți cu proteze valvulare***

Siguranța și eficacitatea KARDATUXAN nu au fost studiate la pacienții cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să susțină că KARDATUXAN oferă activitate anticoagulantă adecvată la această categorie de pacienți. Nu se recomandă utilizarea KARDATUXAN la acești pacienți.

SUPRADOZAJ

Datorită absorbției limitate, la doze foarte mari de 50 mg sau mai mult de KARDATUXAN, se așteaptă un efect de plafon fără creșterea suplimentară a expunerii plasmatice medii. În cazul supradozajului poate fi luată în considerare utilizarea cărbunelui activat, pentru a reduce absorbția.

GESTIONAREA COMPLICAȚIILOR HEMORAGICE

În cazul în care apare o complicație hemoragică la un pacient la care se administrează KARDATUXAN, trebuie amânată administrarea dozei următoare de KARDATUXAN sau dacă este necesar, trebuie întrerupt tratamentul.

Gestionarea individualizată a sângerărilor poate include:

- Tratament simptomatic, cum sunt compresia mecanică, intervenția chirurgicală, substituția de lichide și suport hemodinamic, precum transfuzia de produse sau componente din sânge.
- Pentru sângerări care pun viața în pericol și care nu pot fi controlate cu măsurile descrise mai sus, trebuie luată în considerare administrarea unui agent de inversare sau un procoagulant specific, cum sunt concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul recombinat VIIa (r-FVIIa). Cu toate acestea, în prezent există experiență clinică limitată privind utilizarea acestor medicamente la pacienții cărora li se administrează KARDATUXAN. Din cauza legării puternice de proteinele plasmatice, nu este de așteptat ca KARDATUXAN să se elimine prin dializă.

TESTAREA PARAMETRIILOR DE COAGULARE

Tratamentul cu KARDATUXAN nu necesită monitorizarea de rutină a parametrilor de coagulare. Cu toate acestea, determinarea concentrației de KARDATUXAN poate fi utilă în situații excepționale, atunci când cunoașterea expunerii la KARDATUXAN poate ajuta susținerea deciziilor clinice, de exemplu, supradozajul și intervenția chirurgicală de urgență.

Testele anti-factor Xa cu calibratori specifici KARDATUXAN - (rivaroxaban) pentru a măsura concentrația de rivaroxaban sunt acum disponibile comercial. Dacă 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). Deoarece INR a fost dezvoltat pentru a evalua efectele AVK asupra TP, nu este adecvată utilizarea INR-ului pentru a măsura activitatea KARDATUXAN. Deciziile asupra dozelor sau tratamentului nu trebuie să se bazeze pe rezultatele INR, cu excepția trecerii de la KARDATUXAN la AVK, așa cum a fost descris mai sus.

TRATAMENTUL TVP ȘI EP ȘI PREVENIREA RECURENȚEI TVP ȘI EP

Tratamentul TVP și al EP și prevenirea recurenței TVP și a EP la adulți (nu este recomandat pentru utilizare la pacienții cu EP instabili hemodinamic).

DOZE RECOMANDATE

Pacienții sunt tratați inițial cu 15 mg **de două ori pe zi** în primele trei săptămâni, urmate de 20 mg **o dată pe zi** pentru continuarea tratamentului. În cazul pacienților cu TVP/EP și insuficiență renală poate fi luată în considerare reducerea dozei.

Atunci când este indicată profilaxia prelungită a TVP sau a EP recurente (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 TVP sau EP recurentă este considerat crescut, de exemplu cei cu comorbidități complicate sau cei la care s-a dezvoltat TVP sau EP recurentă în perioada de profilaxie extinsă cu KARDATUXAN 10 mg **o dată pe zi**, trebuie avută în vedere administrarea KARDATUXAN 20 mg **o dată pe zi**.

KARDATUXAN 10 mg **nu** este recomandat pentru primele 6 luni de tratament al TVP sau EP.

Pacienți cu insuficiență renală:

KARDATUXAN trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu insuficiență renală severă și nu se recomandă utilizarea la pacienții cu clearance-ul creatininei <15 ml/minut. Datele clinice limitate la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15-29 ml/minut) indică faptul că rivaroxaban prezintă concentrații plasmatiche crescute semnificativ. Prin urmare, KARDATUXAN trebuie utilizat cu precauție la acești pacienți.

Pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/min) sau severă (15-29 ml/min) tratați pentru TVP acută, EP acută și prevenirea TVP și EP recurentă nu necesită o reducere a dozei.

Cu toate acestea, în timpul fazei de tratament continuu, 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 la pacienți depășește riscul recurenței TVP și EP. Recomandarea de utilizare a 15 mg se bazează pe modelul farmacocinetic și nu a fost evaluată în acest studiu clinic. Când doza recomandată este de 10 mg o dată pe zi, nu este necesară ajustarea dozei față de doza recomandată.

KARDATUXAN trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/minut) care primesc concomitent alte medicamente, care cresc concentrațiile plasmatiche de rivaroxaban.

Durata tratamentului:

Durata tratamentului trebuie individualizat după o evaluare a beneficiului tratamentului față de riscul de hemoragie. Se recomandă supravegherea din punct de vedere clinic, conform practicii referitoare la terapia anticoagulantă, pe toată durata perioadei de tratament.

Doza omisă:

- **Faza de tratament cu administrare de două ori pe zi** (15 mg de două ori pe zi în primele trei săptămâni). Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să ia imediat KARDATUXAN pentru a se asigura administrarea a 30 mg de KARDATUXAN pe zi. În acest caz pot fi luate concomitent două comprimate de 15 mg. Pacientul trebuie să continue în ziua următoare administrarea dozei obișnuite de 15 mg de două ori pe zi.

- **Faza de tratament cu administrare o dată pe zi** (după trei săptămâni): Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să ia imediat KARDATUXAN și apoi să continue în ziua următoare administrarea comprimatului o dată pe zi, conform recomandărilor. Nu trebuie luată o doză dublă în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

ADMINISTRAREA ORALĂ

KARDATUXAN 15 mg și 20 mg trebuie administrate în timpul mesei. Administrarea acestor doze în același timp cu alimente susține absorbția necesară a medicamentului, asigurând astfel o biodisponibilitate orală crescută.

La pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatul KARDATUXAN poate fi zdrobit și amestecat cu apă sau piure de mere, imediat înaintea utilizării și administrat pe cale orală. După administrarea KARDATUXAN 15 mg sau 20 mg comprimate filmate zdrobite, doza trebuie urmată imediat de alimente.

Comprimatele zdrobite de KARDATUXAN pot fi administrate printr-o sondă de alimentare gastrică, după confirmarea plasării gastrice a sondei. Comprimatul zdrobit trebuie administrat într-o cantitate mică de apă printr-o sondă gastrică, după care sonda trebuie irigată cu apă. După administrarea unui comprimat zdrobit de KARDATUXAN 15 mg sau 20 mg, doza trebuie urmată imediat de hrănire enterală.

GESTIONARE PERIOPERATORIE

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, trebuie oprită administrarea KARDATUXAN 15/20 mg cu cel puțin 24 ore înainte de intervenție, dacă este posibil, precum și în funcție de opinia clinică a medicului. Dacă procedura nu poate fi amânată, riscul crescut de sângerare din cauza medicamentului KARDATUXAN trebuie evaluat și comparat cu gradul de urgență al intervenției.

Administrarea KARDATUXAN trebuie reluată cât mai curând posibil după procedura invazivă sau după intervenția chirurgicală, dacă starea clinică permite acest lucru și a fost restabilită hemostaza în mod adecvat, conform aprecierii medicului curant.

PUNȚIE SAU ANESTEZIE SPINALĂ/EPIDURALĂ

Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau a punției spinale/epidurale la pacienții tratați cu medicamente antitrombotice pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice reprezintă 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 prin:

- utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale;
- utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza;
- punția epidurală sau spinală, traumatică sau repetată.

Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru identificarea semnelor și simptomelor de afectare neurologică (de exemplu, senzație de amorțeală sau de slăbiciune la nivelul membrilor inferioare, disfuncție la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă se observă tulburări neurologice, se impune 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 tromboprolaxie. Nu există experiență clinică, în aceste situații, privind utilizarea de KARDATUXAN 15 mg sau 20 mg.

Se ia în considerare profilul farmacocinetic al KARDATUXAN pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a KARDATUXAN 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 KARDATUXAN este estimat a fi scăzut. Cu toate acestea, momentul exact pentru fiecare pacient de a ajunge la un efect anticoagulant suficient de scăzut nu este cunoscut.

Pe baza caracteristicilor farmacocinetice generale, pentru plasarea sau înlăturarea unui cateter epidural trebuie să treacă cel puțin de 2 ori timpul de înjumătățire plasmatică, adică cel puțin 18 ore la pacienții adulți tineri și 26 de ore la pacienții vârstnici de la ultima administrare de KARDATUXAN (a se vedea secțiunea 5.2 a rezumatului caracteristicilor produsului). Trebuie să treacă cel puțin 6 ore de la îndepărtarea cateterului înainte de a administra următoarea doză de KARDATUXAN.

Dacă se produce puncția traumatică, administrarea KARDATUXAN trebuie amânată timp de 24 de ore.

TRECEREA DE LA ANTAGONIȘTI AI VITAMINEI K (AVK) LA KARDATUXAN

În cazul pacienților tratați pentru **TVP, EP și prevenirea recurenței TVP și EP**, tratamentul cu AVK trebuie oprit și tratamentul cu KARDATUXAN trebuie inițiat atunci când **INR este ≤ 2.5** .

Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură a activității anticoagulante a KARDATUXAN și, prin urmare, nu trebuie utilizată cu acest scop. Tratamentul doar cu KARDATUXAN nu necesită monitorizarea de rutină a parametrilor de coagulare.

TRECEREA DE LA KARDATUXAN LA AVK

Este important să se asigure o anticoagulare adecvată, minimizând în același timp riscul de sângerare în timpul trecerii la utilizarea unui medicament anticoagulant alternativ.

Când se face trecerea de la KARDATUXAN la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea **INR este $\geq 2,0$** . În primele două zile ale perioadei de tranziție, se va administra doza inițială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcție de valorile INR.

Determinarea INR nu este adecvată pentru măsurarea activității anticoagulante a KARDATUXAN. În perioada în care pacienților li se administrează KARDATUXAN concomitent cu AVK, **valorile INR se vor determina în următoarea zi, chiar înainte de administrarea următoarei doze de KARDATUXAN (dar nu mai devreme de 24 ore de la**

administrarea dozei anterioare; în caz contrar KARDATUXAN va interfera cu rezultatul INR). La 24 de ore de la întreruperea tratamentului cu KARDATUXAN, valorile INR vor reflecta, în mod real, dozajul de AVK.

TRECEREA DE LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL LA KARDATUXAN

Pacienții cărora li se administrează continuu medicamente parenterale, cum ar fi heparina nefracționată administrată intravenos: administrarea de KARDATUXAN trebuie să fie începută în momentul întreruperii administrării de medicament pe cale parenterală.

Pacienți cărora li se administrează un medicament parenteral cu o schemă de dozare fixă, cum ar fi heparină cu greutate moleculară mică (HGMM): se întrerupe administrarea parenterală și se începe administrarea de KARDATUXAN cu 0 până la 2 ore înaintea momentului la care este programată următoarea administrare de medicament pe cale parenterală.

TRECEREA DE LA KARDATUXAN LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL

Prima doză de anticoagulant pe cale parenterală se va administra la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de KARDATUXAN.

CONTRAINDICĂȚII

La fel ca toate anticoagulantele, KARDATUXAN poate crește riscul de sângerare. Prin urmare, KARDATUXAN este contraindicat la pacienții cu:

- Hemoragie activă, semnificativă din punct de vedere clinic.
- Leziune sau afecțiune considerată a prezenta un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerația gastrointestinală curentă sau recentă, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenție chirurgicală recentă cerebrală, spinală sau oftalmică, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arterio-venoase, anevrism vascular sau anomalii 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 anticoagulant sau în care se administrează HNF în 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.

KARDATUXAN este, de asemenea, contraindicat în următoarele situații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.

- În timpul sarcinii. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite apariția sarcinii în timpul tratamentului cu KARDATUXAN.
- În timpul alăptării. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu KARDATUXAN.

GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI

Riscul de hemoragie crește odată cu creșterea vârstei. Mai multe subgrupuri de pacienți prezintă un risc crescut de sângerare și trebuie monitorizați cu atenție pentru semne și simptome de complicații hemoragice. Decizia de tratament la acești pacienți trebuie luată după evaluarea beneficiului tratamentului față de riscul de sângerare:

- ***Pacienți cu insuficiență renală***

Vezi secțiunea „doze recomandate” pentru pacienții cu insuficiență renală.

- ***Pacienți cărora li se administrează concomitent alte medicamente***

- Nu se recomandă utilizarea KARDATUXAN la pacienții la care se administrează tratament sistemic concomitent cu 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) și inhibitori ai agregării plachetare sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN).

- ***Pacienți cu alți factori de risc hemoragic***

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

- afecțiuni hemoragice congenitale sau dobândite;
- hipertensiune arterială severă necontrolată;
- altă afecțiune gastrointestinală fără ulceratie activă, care poate determina potențiale complicații hemoragice (de exemplu, boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și reflux gastroesofagian);
- retinopatie vasculară;
- bronșiectazie sau antecedente de hemoragie pulmonară.

- ***Pacienți cu proteze valvulare***

Siguranța și eficacitatea KARDATUXAN nu au fost studiate la pacienții cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să susțină că KARDATUXAN oferă activitate anticoagulantă adecvată la această categorie de pacienți. Nu se recomandă utilizarea KARDATUXAN la acești pacienți.

SUPRADOZAJ

Datorită absorbției limitate, la doze foarte mari de 50 mg sau mai mult de KARDATUXAN, se așteaptă un efect de plafon fără creșterea suplimentară a expunerii plasmatice medii. În cazul supradozajului poate fi luată în considerare utilizarea cărbunelui activat, pentru a reduce absorbția.

GESTIONAREA COMPLICAȚIILOR HEMORAGICE

În cazul în care apare o complicație hemoragică la un pacient la care se administrează KARDATUXAN, trebuie amânată administrarea dozei următoare de KARDATUXAN sau dacă este necesar, trebuie întrerupt tratamentul.

Gestionarea individualizată a sângerărilor poate include:

- Tratament simptomatic, cum sunt compresia mecanică, intervenția chirurgicală, substituția de lichide și suport hemodinamic, precum transfuzia de produse sau componente din sânge.
- Pentru sângerări care pun viața în pericol și care nu pot fi controlate cu măsurile descrise mai sus, trebuie luată în considerare administrarea unui agent de inversare sau un procoagulant specific, cum sunt concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul recombinat VIIa (r-FVIIa). Cu toate acestea, în prezent există experiență clinică limitată privind utilizarea acestor medicamente la pacienții cărora li se administrează KARDATUXAN. Din cauza legării puternice de proteinele plasmatice, nu este de așteptat ca KARDATUXAN să se elimine prin dializă.

TESTAREA PARAMETRILOR DE COAGULARE

Tratamentul cu KARDATUXAN nu necesită monitorizarea de rutină a parametrilor de coagulare. Cu toate acestea, determinarea concentrației de KARDATUXAN poate fi utilă în situații excepționale, atunci când cunoașterea expunerii la KARDATUXAN poate ajuta susținerea deciziilor clinice, de exemplu, supradozajul și intervenția chirurgicală de urgență.

Testele anti-factor Xa cu calibratori specifici KARDATUXAN- (rivaroxaban) pentru a măsura concentrația de rivaroxaban sunt acum disponibile comercial. Dacă 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). Deoarece INR a fost dezvoltat pentru a evalua efectele AVK asupra TP, nu este adecvată utilizarea INR-ului pentru a măsura activitatea KARDATUXAN. Deciziile asupra dozelor sau tratamentului nu trebuie să se bazeze pe rezultatele INR, cu excepția trecerii de la KARDATUXAN la AVK, așa cum a fost descris mai sus.

**PREVENIREA TEV LA PACIENȚII ADULȚI CARE SUNT SUPUȘI UNEI
INTERVENȚII CHIRURGICALE DE ELECȚIE DE ÎNLOCUIRE A ARTICULAȚIEI
ȘOLDULUI SAU GENUNCHIULUI**

DOZE RECOMANDATE

Doza recomandată este de 10 mg KARDATUXAN administrată pe cale orală, **o dată pe zi**. Doza inițială trebuie administrată la 6-10 ore după intervenția chirurgicală, cu condiția ca hemostaza să fie restabilită (cu sau fără alimente).

Pacienți cu insuficiență renală:

KARDATUXAN trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15-29 ml/min). Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu clearance-ul creatininei <15 ml/minut (a se vedea secțiunea 4.2 și 5.2 a rezumatului caracteristicilor produsului).

Pentru prevenirea TEV la pacienții adulți care au suferit o intervenție chirurgicală de elecție de înlocuire a articulației șoldului sau genunchiului nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50-80 ml/minut) sau cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/minut).

KARDATUXAN trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/minut) care primesc concomitent alte medicamente care cresc concentrațiile plasmatiche de rivaroxaban.

Durata tratamentului:

Durata tratamentului depinde de riscul individual al fiecărui pacient pentru tromboembolismul venos, care este determinat de tipul intervenției ortopedice.

- Pentru pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore la nivelul șoldului, se recomandă ca durata tratamentului să fie de 5 săptămâni.
- Pentru pacienții supuși unei intervenții chirurgicale majore la nivelul genunchiului, se recomandă ca durata tratamentului să fie de 2 săptămâni.

Doza omisă:

Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să ia imediat KARDATUXAN și să continue în ziua următoare administrarea comprimatului o dată pe zi, ca înainte. Nu trebuie luată o doză dublă în aceeași zi pentru a compensa doza omisă.

ADMINISTRAREA ORALĂ

KARDATUXAN 10 mg poate fi administrat cu sau fără alimente.

La pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatul KARDATUXAN poate fi zdrobit și amestecat cu apă sau piure de mere, imediat înaintea utilizării și, administrat pe cale orală.

Comprimatele KARDATUXAN zdrobite pot fi administrate printr-o sondă de alimentare gastrică, după confirmarea plasării gastrice a sondei. Comprimatul zdrobit trebuie administrat într-o cantitate mică de apă printr-o sondă gastrică, după care sonda trebuie irigată cu apă.

GESTIONARE PERIOPERATORIE

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, trebuie oprită administrarea KARDATUXAN 10 mg cu cel puțin 24 ore înainte de intervenție, dacă este posibil, precum și în funcție de opinia clinică a medicului. Dacă procedura nu poate fi amânată, riscul crescut de sângerare din cauza medicamentului KARDATUXAN trebuie evaluat și comparat cu gradul de urgență al intervenției.

Administrarea KARDATUXAN trebuie reluată cât mai curând posibil după procedura invazivă sau după intervenția chirurgicală, dacă starea clinică permite acest lucru și a fost restabilită hemostaza în mod adecvat, conform aprecierii medicului curant.

PUNCȚIE SAU ANESTEZIE SPINALĂ/EPIDURALĂ

Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau a puncției spinale/epidurale la pacienții tratați cu medicamente antitrombotice pentru prevenirea complicațiilor tromboembolice reprezintă 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 prin:

- utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale;
- utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza;
- puncția epidurală sau spinală, traumatică sau repetată.

Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru identificarea semnelor și simptomelor de afectare neurologică (de exemplu, senzație de amorțeală sau de slăbiciune la nivelul membrilor inferioare, disfuncție la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă se observă tulburări neurologice, se impune 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.

Se ia în considerare profilul farmacocinetic al KARDATUXAN pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a KARDATUXAN 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 KARDATUXAN este estimat a fi scăzut. Cu toate acestea, momentul exact pentru fiecare pacient de a ajunge la un efect anticoagulant suficient de scăzut nu este cunoscut.

Pe baza caracteristicilor farmacocinetice generale, pentru plasarea sau înlăturarea unui cateter epidural trebuie să treacă cel puțin de 2 ori timpul de înjumătățire plasmatică, adică cel puțin 18 ore de la ultima administrare de KARDATUXAN. Trebuie să treacă cel puțin 6 ore de la îndepărtarea cateterului înainte de a administra următoarea doză de KARDATUXAN.

Dacă se produce puncția traumatică, administrarea KARDATUXAN trebuie amânată timp de 24 de ore.

TRECEREA DE LA ANTAGONIȘTI AI VITAMINEI K (AVK) LA KARDATUXAN

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

Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură a activității anticoagulante a KARDATUXAN și, prin urmare, nu trebuie utilizată cu acest scop. Tratamentul doar cu KARDATUXAN nu necesită monitorizarea de rutină a parametrilor de coagulare.

TRECEREA DE LA KARDATUXAN LA AVK

Este important să se asigure o anticoagulare adecvată, minimizând în același timp riscul de sângerare în timpul trecerii la utilizarea unui medicament anticoagulant alternativ.

Când se face trecerea de la KARDATUXAN la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea **INR este $\geq 2,0$** . În primele două zile ale perioadei de tranziție, se va administra doza inițială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcție de valorile INR.

Determinarea INR nu este adecvată pentru măsurarea activității anticoagulante a KARDATUXAN. În perioada în care pacienților li se administrează KARDATUXAN concomitent cu AVK, **valorile INR se vor determina în următoarea zi, chiar înainte de administrarea următoarei doze de KARDATUXAN (dar nu mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare; în caz contrar KARDATUXAN va interfera cu rezultatul INR).** La 24 de ore de la întreruperea tratamentului cu KARDATUXAN, valorile INR vor reflecta, în mod real, dozajul de AVK.

TRECEREA DE LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL LA KARDATUXAN

Pacienții cărora li se administrează continuu medicamente parenterale, cum ar fi heparina nefracționată administrată intravenos: administrarea de KARDATUXAN trebuie să fie începută în momentul întreruperii administrării de medicament pe cale parenterală.

Pacienții cărora li se administrează un medicament parenteral cu o schemă de dozare fixă, cum ar fi heparină cu greutate moleculară mică (HGMM): se întrerupe administrarea parenterală și se începe administrarea de KARDATUXAN cu 0 până la 2 ore înaintea momentului la care este programată următoarea administrare de medicament pe cale parenterală

TRECEREA DE LA KARDATUXAN LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL

Prima doză de anticoagulant pe cale parenterală se va administra la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de KARDATUXAN.

CONTRAINDICAȚII

La fel ca toate anticoagulantele, KARDATUXAN poate crește riscul de sângerare. Prin urmare, KARDATUXAN este contraindicat la pacienții cu:

- Hemoragie activă, semnificativă din punct de vedere clinic.
- Leziune sau afecțiune considerată a prezenta un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerația gastrointestinală curentă sau recentă, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenție chirurgicală recentă cerebrală, spinală sau oftalmică, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arterio-venoase, anevrism vascular sau anomalii 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 anticoagulant sau în care se administrează HNF în 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.

KARDATUXAN este, de asemenea, contraindicat în următoarele situații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- În timpul sarcinii. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite apariția sarcinii în timpul tratamentului cu KARDATUXAN.
- În timpul alăptării. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu KARDATUXAN.

GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI

Riscul de hemoragie crește odată cu creșterea vârstei. Mai multe subgrupuri de pacienți prezintă un risc crescut de sângerare și trebuie monitorizați cu atenție pentru semne și simptome de complicații hemoragice. La pacienții cărora li se administrează KARDATUXAN pentru prevenirea TEV după o intervenție chirurgicală de elecție de înlocuire a articulației șoldului sau genunchiului, această monitorizare se poate efectua prin examinarea fizică periodică a pacienților, observarea atentă a drenajului plăgii chirurgicale și prin măsurători periodice ale valorilor hemoglobinei. Orice scădere inexplicabilă a valorilor hemoglobinei sau a tensiunii arteriale necesită depistarea locului hemoragiei.

Decizia de tratament la acești pacienți trebuie luată după evaluarea beneficiului tratamentului față de riscul de sângerare:

- ***Pacienți cu insuficiență renală***

Vezi secțiunea „doze recomandate” pentru pacienții cu insuficiență renală.

- ***Pacienți cărora li se administrează concomitent alte medicamente***

- Nu se recomandă utilizarea KARDATUXAN la pacienții la care se administrează tratament sistemic concomitent cu 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) și inhibitori ai agregării plachetare sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN).

- ***Pacienți cu alți factori de risc hemoragic***

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

- afecțiuni hemoragice congenitale sau dobândite;
- hipertensiune arterială severă necontrolată;
- altă afecțiune gastrointestinală fără ulceratie activă, care poate determina potențiale complicații hemoragice (de exemplu, boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și reflux gastroesofagian);
- retinopatie vasculară;
- bronșiectazie sau antecedente de hemoragie pulmonară.

- ***Pacienți cu proteze valvulare***

Siguranța și eficacitatea KARDATUXAN nu au fost studiate la pacienții cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să susțină că KARDATUXAN oferă activitate anticoagulantă adecvată la această categorie de pacienți. Nu se recomandă utilizarea KARDATUXAN la acești pacienți.

SUPRADOZAJ

Datorită absorbției limitate, la doze foarte mari de 50 mg sau mai mult de KARDATUXAN, se așteaptă un efect de plafon, fără creșterea suplimentară a expunerii plasmatice medii. În cazul supradozajului poate fi luată în considerare utilizarea cărbunelui activat, pentru a reduce absorbția.

GESTIONAREA COMPLICAȚIILOR HEMORAGICE

În cazul în care apare o complicație hemoragică la un pacient la care se administrează KARDATUXAN, trebuie amânată administrarea dozei următoare de KARDATUXAN sau dacă este necesar, trebuie întrerupt tratamentul.

Gestionarea individualizată a sângerărilor poate include:

- Tratament simptomatic, cum sunt compresia mecanică, intervenția chirurgicală, substituția de lichide și suport hemodinamic, precum transfuzia de produse sau componente din sânge.
- Pentru sângerări care pun viața în pericol și care nu pot fi controlate cu măsurile descrise mai sus, trebuie luată în considerare administrarea unui agent de inversare sau un procoagulant specific, cum sunt concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul recombinat VIIa (r-FVIIa). Cu toate acestea, în prezent există experiență clinică limitată privind utilizarea acestor medicamente la pacienții cărora li se administrează KARDATUXAN. Din cauza legării puternice de proteinele plasmatică, nu este de așteptat ca KARDATUXAN să se elimine prin dializă.

TESTAREA PARAMETRILOR DE COAGULARE

Tratamentul cu KARDATUXAN nu necesită monitorizarea de rutină a parametrilor de coagulare. Cu toate acestea, determinarea concentrației de KARDATUXAN poate fi utilă în situații excepționale, atunci când cunoașterea expunerii la KARDATUXAN poate ajuta susținerea deciziilor clinice, de exemplu, supradozajul și intervenția chirurgicală de urgență.

Testele anti-factor Xa cu calibratori specifici KARDATUXAN- (rivaroxaban) pentru a măsura concentrația de rivaroxaban sunt acum disponibile comercial. Dacă 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). Deoarece INR a fost dezvoltat pentru a evalua efectele AVK asupra TP, nu este adecvată utilizarea INR-ului pentru a măsura activitatea KARDATUXAN. Deciziile asupra dozelor sau tratament nu trebuie să se bazeze pe rezultatele INR, cu excepția trecerii de la KARDATUXAN la AVK, așa cum a fost descris mai sus.

PREVENIREA EVENIMENTELOR ATEROTROMBOTICE LA PACIENȚII ADULȚI CARE PREZINTĂ BOALĂ ARTERIALĂ CORONARIANĂ (BAC) ȘI BOALA ARTERIALĂ PERIFERICĂ (BAP) SIMPTOMATICĂ CU RISC CRESCUT DE EVENIMENTE ISCHEMICE

Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă boală arterială coronariană (BAC) sau boală arterială periferică (BAP) simptomatică cu risc crescut de evenimente ischemice.

DOZE RECOMANDATE

La pacienții la care se administrează KARDATUXAN 2,5 mg de două ori pe zi trebuie să se administreze, de asemenea, o doză zilnică de 75-100 mg acid acetilsalicilic (AAS) (cu sau fără alimente).

Siguranța și eficacitatea KARDATUXAN 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS și clopidogrel/ticlopidină a fost studiată la pacienții cu sindrom coronarian acut (SCA) recent (a se vedea mai jos).

Terapia dublă antiplachetară nu a fost studiată în asociere cu KARDATUXAN 2,5 mg de două ori pe zi la pacienții cu BAC și/sau BAP.

Pacienți cu insuficiență renală:

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50-80 ml/minut) sau cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/minut). KARDATUXAN trebuie utilizat cu precauție la pacienți cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei 15-29 ml/minut) și nu se recomandă utilizarea la pacienții cu clearance-ul creatininei <15 ml/minut.

KARDATUXAN trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/minut) care primesc concomitent alte medicamente, care cresc concentrațiile plasmatiche de rivaroxaban.

Durata tratamentului:

Durata tratamentului trebuie stabilită pentru fiecare pacient în parte pe baza evaluărilor regulate și trebuie să țină seama de riscul de evenimente trombotice în raport cu riscurile de hemoragie.

Doza omisă:

Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să continue cu doza obișnuită de KARDATUXAN 2,5 mg, conform recomandărilor, la următoarea oră programată. Nu trebuie luată o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

ADMINISTRAREA ORALĂ

KARDATUXAN 2,5 mg poate fi administrat cu sau fără alimente. La pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatul KARDATUXAN poate fi zdrobit și amestecat cu apă sau piure de mere, imediat înaintea utilizării și administrat pe cale orală.

Comprimatele zdrobite de KARDATUXAN pot fi administrate printr-o sondă de alimentare gastrică, după confirmarea plasării gastrice a sondei. Comprimatul zdrobit trebuie administrat într-o cantitate mică de apă printr-o sondă gastrică, după care sonda trebuie irigată cu apă.

GESTIONARE PERIOPERATORIE

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, trebuie oprită administrarea KARDATUXAN 2,5 mg cu cel puțin 12 ore înainte de intervenție, dacă este posibil, precum și în funcție de opinia clinică a medicului. Dacă procedura nu poate fi amânată, riscul crescut de sângerare din cauza medicamentului KARDATUXAN trebuie evaluat și comparat cu gradul de urgență al intervenției.

Administrarea KARDATUXAN trebuie reluată cât mai curând posibil după procedura invazivă sau după intervenția chirurgicală, dacă starea clinică permite acest lucru și a fost restabilită hemostaza în mod adecvat, conform aprecierii medicului curant.

PUNCȚIE SAU ANESTEZIE SPINALĂ/EPIDURALĂ

Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau a puncției spinale/epidurale la pacienții tratați cu medicamente antitrombotice reprezintă 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 prin:

- utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale;
- utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza;
- puncția epidurală sau spinală, traumatică sau repetată.

Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru identificarea semnelor și simptomelor de afectare neurologică (de exemplu, senzație de amorțeală sau de slăbiciune la nivelul membrilor inferioare, disfuncție la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă se observă tulburări neurologice, se impune 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.

Nu există experiență clinică, privind utilizarea KARDATUXAN 2,5 mg concomitent cu AAS sau cu AAS și clopidogrel sau ticlopidină în aceste situații. Se ia în considerare profilul farmacocinetic al KARDATUXAN pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a KARDATUXAN 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 KARDATUXAN este estimat a fi scăzut. Cu toate acestea, momentul exact pentru fiecare pacient de a ajunge la un efect anticoagulant suficient de scăzut nu este cunoscut. Administrarea inhibitorilor agregării plachetare trebuie oprită conform indicațiilor fabricantului din informațiile privind prescrierea.

TRECEREA DE LA ANTAGONIȘTI AI VITAMINEI K (AVK) LA KARDATUXAN

Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură a activității anticoagulante a KARDATUXAN și, prin urmare, nu trebuie utilizată cu acest scop. Tratamentul doar cu KARDATUXAN nu necesită monitorizarea de rutină a parametrilor de coagulare.

TRECEREA DE LA KARDATUXAN LA AVK

Pe parcursul trecerii la un medicament anticoagulant alternativ trebuie să se asigure o anticoagulare continuă adecvată, minimizând în același timp riscul de sângerare. Când se face

trecerea de la KARDATUXAN la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea INR este $\geq 2,0$. În primele două zile ale perioadei de tranziție, se va administra doza inițială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcție de valorile INR.

Determinarea INR nu este adecvată pentru măsurarea activității anticoagulante a KARDATUXAN. În perioada în care pacienților li se administrează KARDATUXAN concomitent cu AVK, valorile INR se vor determina în următoarea zi, chiar înainte de administrarea următoarei doze de KARDATUXAN (dar nu mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare; în caz contrar KARDATUXAN va interfera cu rezultatul INR). La 24 de ore de la întreruperea tratamentului cu KARDATUXAN, valorile INR vor reflecta, în mod real, dozajul de AVK.

TRECEREA DE LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL LA KARDATUXAN

Pacienții cărora li se administrează continuu medicamente parenterale, cum ar fi heparina nefracționată administrată intravenos: administrarea de KARDATUXAN trebuie să fie începută în momentul întreruperii administrării de medicament pe cale parenterală.

Pacienți cărora li se administrează un medicament parenteral cu o schemă de dozare fixă, cum ar fi heparină cu greutate moleculară mică (HGMM): se întrerupe administrarea parenterală și se începe administrarea de KARDATUXAN cu 0 până la 2 ore înaintea momentului la care este programată următoarea administrare de medicament pe cale parenterală.

TRECEREA DE LA KARDATUXAN LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL

Prima doză de anticoagulant pe cale parenterală se va administra la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de KARDATUXAN.

CONTRAINDICAȚII

La fel ca toate anticoagulantele, KARDATUXAN poate crește riscul de sângerare. Prin urmare, KARDATUXAN este contraindicat la pacienții cu:

- Hemoragie activă, semnificativă din punct de vedere clinic.
- Leziune sau afecțiune considerată a prezenta un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerația gastrointestinală curentă sau recentă, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenție chirurgicală recentă cerebrală, spinală sau oftalmică, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arterio-venoase, anevrism vascular sau anomalii 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 anticoagulant sau

în care se administrează HNF în dozele necesare pentru a menține deschis un cateter venos central sau arterial.

- Afecțiuni hepatice asociate cu coagulopatie și risc hemoragic relevant din punct de vedere clinic, incluzând pacienții cu ciroză hepatică clasele Child-Pugh B și C.
- Tratament concomitent al SCA cu terapie antiplachetară la pacienții cu accident vascular cerebral sau accident vascular ischemic tranzitoriu (AIT) în antecedente.

De asemenea, este contraindicat tratamentul concomitent al BAC/BAP cu AAS la pacienții cu accident vascular hemoragic sau lacunar în antecedente sau cu orice accident vascular cerebral în interval de o lună.

KARDATUXAN este, de asemenea, contraindicat în următoarele situații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- În timpul sarcinii. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite apariția sarcinii în timpul tratamentului cu KARDATUXAN.
- În timpul alăptării. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu KARDATUXAN.

GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI

Riscul de hemoragie crește odată cu creșterea vârstei. Mai multe subgrupuri de pacienți prezintă un risc crescut de sângerare și trebuie monitorizați cu atenție pentru semne și simptome de complicații hemoragice. Utilizarea la acești pacienți trebuie evaluată în raport cu beneficiul în ceea ce privește prevenirea evenimentelor aterotrombotice. Orice scădere inexplicabilă a valorilor hemoglobinei sau a tensiunii arteriale necesită depistarea locului hemoragiei.

Pacienți cu BAC/BAP

La pacienții cu un eveniment trombotic acut sau o procedură vasculară, la care este necesară dubla terapie antiplachetară, continuarea administrării de KARDATUXAN 2,5 mg de două ori pe zi trebuie evaluată în funcție de tipul evenimentului sau procedurii și de schema de tratament antiplachetar.

Pacienți cu insuficiență renală

Vezi secțiunea „doze recomandate” pentru pacienții cu insuficiență renală.

Pacienți cărora li se administrează concomitent alte medicamente

- Nu se recomandă utilizarea KARDATUXAN la pacienții la care se administrează tratament sistemic concomitent cu 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) și inhibitori ai agregării plachetare sau inhibitori selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN).

- Pacienților tratați pentru BAC sau BAP cu KARDATUXAN și AAS trebuie să li se administreze tratament concomitent cu AINS numai dacă beneficiul depășește riscul de sângerare.

- ***Pacienți cu alți factori de risc hemoragic***

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

- afecțiuni hemoragice congenitale sau dobândite;
- hipertensiune arterială severă necontrolată;
- altă afecțiune gastrointestinală fără ulceratie activă, care poate determina potențiale complicații hemoragice (de exemplu, boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și reflux gastroesofagian);
- retinopatie vasculară;
- bronșiectazie sau antecedente de hemoragie pulmonară.

- ***Pacienți cu proteze valvulare***

Siguranța și eficacitatea KARDATUXAN nu au fost studiate la pacienții cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să susțină că KARDATUXAN oferă activitate anticoagulantă adecvată la această categorie de pacienți. Nu se recomandă utilizarea KARDATUXAN la acești pacienți.

- ***KARDATUXAN trebuie administrat cu prudență la pacienții cu BAC/BAP***

KARDATUXAN administrat concomitent cu AAS trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu BAC/BAP:

- cu vârsta ≥ 75 ani. Raportul beneficiu/risc al tratamentului trebuie evaluat individual, în mod regulat;
- cu greutate corporală mai mică (<60 kg);
- pacienții cu BAC cu insuficiență cardiacă simptomatică severă. Datele din studiu indică faptul că acești pacienți pot beneficia mai puțin de tratamentul KARDATUXAN (a se vedea secțiunea 5.1 a rezumatului caracteristicilor produsului pentru clarificări suplimentare).

SUPRADOZAJ

Datorită absorbției limitate, la doze foarte mari de 50 mg sau mai mult de KARDATUXAN, se așteaptă un efect de plafon, fără creșterea suplimentară a expunerii plasmatice medii. În cazul supradozajului poate fi luată în considerare utilizarea cărbunelui activat, pentru a reduce absorbția.

GESTIONAREA COMPLICAȚIILOR HEMORAGICE

În cazul în care apare o complicație hemoragică la un pacient la care se administrează KARDATUXAN, trebuie amânată administrarea dozei următoare de KARDATUXAN sau dacă este necesar, trebuie întrerupt tratamentul.

Gestionarea individualizată a sângerărilor poate include:

- Tratament simptomatic, cum sunt compresia mecanică, intervenția chirurgicală, substituția de lichide și suport hemodinamic, precum transfuzia de produse sau componente din sânge.
- Pentru sângerări care nu pot fi controlate cu măsurile descrise mai sus, trebuie luată în considerare administrarea unui agent de inversare sau un procoagulant specific, cum sunt concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul recombinat VIIa (r-FVIIa). Cu toate acestea, în prezent există experiență clinică limitată privind utilizarea acestor medicamente la pacienții cărora li se administrează KARDATUXAN. Din cauza legării puternice de proteinele plasmatică, nu este de așteptat ca KARDATUXAN să se elimine prin dializă.

TESTAREA PARAMETRIILOR DE COAGULARE

Tratamentul cu KARDATUXAN nu necesită monitorizarea de rutină a parametrilor de coagulare. Cu toate acestea, determinarea concentrației de KARDATUXAN poate fi utilă în situații excepționale, atunci când cunoașterea expunerii la KARDATUXAN poate ajuta susținerea deciziilor clinice, de exemplu, supradozajul și intervenția chirurgicală de urgență.

Testele anti-factor Xa cu calibratori specifici KARDATUXAN- (rivaroxaban) pentru a măsura concentrația de rivaroxaban sunt acum disponibile comercial. Dacă 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). Deoarece INR a fost dezvoltat pentru a evalua efectele AVK asupra TP, nu este adecvată utilizarea INR-ului pentru a măsura activitatea KARDATUXAN. Deciziile asupra dozelor sau tratament nu trebuie să se bazeze pe rezultatele INR, cu excepția trecerii de la KARDATUXAN la AVK, așa cum a fost descris mai sus.

PREVENIREA ATEROTROMBOTICE LA PACIENȚII ADULȚI DUPĂ UN SINDROM CORONARIAN ACUT (SCA) CU VALORI CRESCUTE ALE BIOMARKERILOR CARDIACI, ADMINISTRAT ÎN ASOCIERE CU TERAPIE ANTIAGREGANTĂ PLACHETARĂ (PREVENȚIE SECUNDARĂ DUPĂ UN SINDROM CORONARIAN ACUT)

Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți după un sindrom coronarian acut (SCA) cu valori crescute ale biomarkerilor cardiaci, administrat concomitent doar cu acid acetilsalicilic (AAS) sau cu AAS plus clopidogrel sau ticlopidină

DOZE RECOMANDATE

Tratamentul trebuie evaluat regulat, în mod individual, pentru fiecare pacient, prin aprecierea comparativă a riscului de apariție a evenimentelor ischemice față de riscurile de sângerare. Extinderea perioadei de tratament la peste 12 luni trebuie realizată individual, pentru fiecare pacient, deoarece experiența privind tratamentul până la 24 de luni este limitată.

Doza recomandată este de KARDATUXAN 2,5 mg **de două ori pe zi (administrat cu sau fără alimente)**, inițiat cât mai curând posibil după stabilizarea evenimentului de SCA, dar cel mai devreme după 24 de ore de la internarea în spital și în momentul în care tratamentul anticoagulant parenteral ar trebui, în mod normal, să fie întrerupt.

La pacienții la care se administrează KARDATUXAN 2,5 mg de două ori pe zi trebuie să se administreze, de asemenea, o doză zilnică de 75-100 mg AAS sau o doză zilnică de 75-100 mg AAS pe lângă o doză zilnică de 75 mg clopidogrel sau o doză zilnică standard de ticlopidină.

Tratamentul concomitent cu alte medicamente plachetare, de exemplu, prasugrel sau ticagrelor, nu a fost studiat și nu este recomandat.

Pacienți cu insuficiență renală:

KARDATUXAN trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul creatininei <15-29 ml/minut) deoarece datele clinice limitate indică o concentrație plasmatică semnificativ crescută, crescând în consecință riscul de sângerare. Nu se recomandă utilizarea la pacienții cu clearance al creatininei <15 ml/minut. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei 50-80 ml/minut) sau cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/minut).

KARDATUXAN trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance-ul creatininei 30-49 ml/minut) care primesc concomitent alte medicamente, care cresc concentrațiile plasmaticice de rivaroxaban.

Durata tratamentului:

Durata tratamentului trebuie stabilită pentru fiecare pacient în parte pe baza evaluărilor regulate și trebuie să țină seama de riscul de evenimente ischemice în raport cu riscurile de hemoragie. Extinderea perioadei de tratament la peste 12 luni trebuie realizată individual, pentru fiecare pacient, deoarece experiența privind tratamentul până la 24 luni este limitată.

Doza omisă:

Dacă este omisă o doză, pacientul trebuie să continue cu doza obișnuită de KARDATUXAN 2,5 mg, conform recomandărilor, la următoarea oră programată. Nu trebuie luată o doză dublă pentru a compensa doza omisă.

ADMINISTRAREA ORALĂ

KARDATUXAN 2,5 mg poate fi administrat cu sau fără alimente. La pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatul KARDATUXAN poate fi zdrobit și amestecat cu apă sau piure de mere, imediat înaintea utilizării și administrat pe cale orală.

Comprimatele zdrobite de KARDATUXAN pot fi administrate printr-o sondă de alimentare gastrică, după confirmarea plasării gastrice a sondei. Comprimatul zdrobit trebuie administrat într-o cantitate mică de apă printr-o sondă gastrică, după care sonda trebuie irigată cu apă.

GESTIONARE PERIOPERATORIE

Dacă este necesară o procedură invazivă sau o intervenție chirurgicală, trebuie oprită administrarea KARDATUXAN 2,5 mg cu cel puțin 12 ore înainte de intervenție, dacă este posibil, precum și în funcție de opinia clinică a medicului. Dacă procedura nu poate fi amânată, riscul crescut de sângerare din cauza medicamentului KARDATUXAN trebuie evaluat și comparat cu gradul de urgență al intervenției.

Administrarea KARDATUXAN trebuie reluată cât mai curând posibil după procedura invazivă sau după intervenția chirurgicală, dacă starea clinică permite acest lucru și a fost restabilită hemostaza în mod adecvat, conform aprecierii medicului curant.

PUNCȚIE SAU ANESTEZIE SPINALĂ/EPIDURALĂ

Realizarea rahianesteziei (anestezia spinală/epidurală) sau a puncției spinale/epidurale la pacienții tratați cu medicamente antitrombotice reprezintă 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 prin:

- utilizarea post-operatorie a cateterelor epidurale;
- utilizarea concomitentă a medicamentelor care afectează hemostaza;
- puncția epidurală sau spinală, traumatică sau repetată.

Pacienții trebuie monitorizați frecvent pentru identificarea semnelor și simptomelor de afectare neurologică (de exemplu, senzație de amorțeală sau de slăbiciune la nivelul membrilor inferioare, disfuncție la nivelul intestinului sau vezicii urinare). Dacă se observă tulburări neurologice, se impune 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 ce urmează să utilizeze tratament anticoagulant, pentru tromboprofilaxie.

Nu există experiență clinică, privind utilizarea KARDATUXAN 2,5 mg concomitent cu AAS sau cu AAS și clopidogrel sau ticlopidină în aceste situații. Se ia în considerare profilul farmacocinetic al KARDATUXAN pentru a reduce riscul potențial de sângerare asociat cu utilizarea concomitentă a KARDATUXAN 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 KARDATUXAN este estimat a fi scăzut. Cu toate acestea, momentul exact pentru fiecare pacient de a ajunge la un efect

anticoagulant suficient de scăzut nu este cunoscut. Administrarea inhibitorilor agregării plachetare trebuie oprită conform indicațiilor fabricantului din informațiile privind prescrierea.

TRECEREA DE LA ANTAGONIȘTI AI VITAMINEI K (AVK) LA KARDATUXAN

Valoarea INR nu reprezintă un etalon de măsură a activității anticoagulante a KARDATUXAN și, prin urmare, nu trebuie utilizată cu acest scop. Tratamentul doar cu KARDATUXAN nu necesită monitorizarea de rutină a parametrilor de coagulare.

TRECEREA DE LA KARDATUXAN LA AVK

Pe parcursul trecerii la un medicament anticoagulant alternativ trebuie să se asigure o anticoagulare continuă adecvată, minimizând în același timp riscul de sângerare.

Când se face trecerea de la KARDATUXAN la AVK, trebuie să se administreze AVK concomitent, până când valoarea **INR este $\geq 2,0$** . În primele două zile ale perioadei de tranziție, se va administra doza inițială standard de AVK, urmată de administrarea dozei de AVK în funcție de valorile INR.

Determinarea INR nu este adecvată pentru măsurarea activității anticoagulante a KARDATUXAN. În perioada în care pacienților li se administrează KARDATUXAN concomitent cu AVK, valorile INR se vor determina în următoarea zi, chiar înainte de administrarea următoarei doze de KARDATUXAN (dar nu mai devreme de 24 ore de la administrarea dozei anterioare; în caz contrar KARDATUXAN va interfera cu rezultatul INR). La 24 de ore de la întreruperea tratamentului cu KARDATUXAN, valorile INR vor reflecta, în mod real, dozajul de AVK.

TRECEREA DE LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL LA KARDATUXAN

Pacienții cărora li se administrează continuu medicamente parenterale, cum ar fi heparina nefracționată administrată intravenos: administrarea de KARDATUXAN trebuie să fie începută în momentul întreruperii administrării de medicament pe cale parenterală.

Pacienți cărora li se administrează un medicament parenteral cu o schemă de dozare fixă, cum ar fi heparină cu greutate moleculară mică (HGMM): se întrerupe administrarea parenterală și se începe administrarea de KARDATUXAN cu 0 până la 2 ore înaintea momentului la care este programată următoarea administrare de medicament pe cale parenterală.

TRECEREA DE LA KARDATUXAN LA ANTICOAGULANTE ADMINISTRATE PARENTERAL

Prima doză de anticoagulant pe cale parenterală se va administra la momentul la care ar fi trebuit administrată următoarea doză de KARDATUXAN.

CONTRAINDICAȚII

La fel ca toate anticoagulantele, KARDATUXAN poate crește riscul de sângerare. Prin urmare, KARDATUXAN este contraindicat la pacienții cu:

- Hemoragie activă, semnificativă din punct de vedere clinic.
- Leziune sau afecțiune considerată a prezenta un risc semnificativ de sângerare majoră. Aceasta poate include ulcerăția gastrointestinală curentă sau recentă, prezența neoplasmelor maligne cu risc crescut de sângerare, leziune recentă la nivelul creierului sau măduvei spinării, intervenție chirurgicală recentă cerebrală, spinală sau oftalmică, hemoragie intracraniană recentă, varice esofagiene cunoscute sau suspectate, malformații arterio-venoase, anevrism vascular sau anomalii 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 anticoagulant sau în care se administrează HNF în 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.
- Tratament concomitent al SCA cu terapie antiplachetară la pacienții cu accident vascular cerebral sau accident vascular ischemic tranzitoriu (AIT) în antecedente.

KARDATUXAN este, de asemenea, contraindicat în următoarele situații:

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți.
- În timpul sarcinii. Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite apariția sarcinii în timpul tratamentului cu KARDATUXAN.
- În timpul alăptării. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul cu KARDATUXAN.

GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI

Riscul de hemoragie crește odată cu creșterea vârstei. Mai multe subgrupuri de pacienți prezintă un risc crescut de sângerare și trebuie monitorizați cu atenție pentru semne și simptome de complicații hemoragice.

Utilizarea la acești pacienți trebuie evaluată în raport cu beneficiul în ceea ce privește prevenirea evenimentelor aterotrombotice. Orice scădere inexplicabilă a valorilor hemoglobinei sau a tensiunii arteriale necesită depistarea locului hemoragiei.

- ***Pacienți cu insuficiență renală***

Vezi secțiunea „doze recomandate” pentru pacienții cu insuficiență renală.

- ***Pacienți cărora li se administrează concomitent alte medicamente***

- Nu se recomandă utilizarea KARDATUXAN la pacienții la care se administrează tratament sistemic concomitent cu 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 AINS, AAS, inhibitori ai agregării plachetare sau inhibitori

selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) și inhibitori ai recaptării serotoninei și norepinefrinei (IRSN).

-După un sindrom coronarian acut pacienților tratați cu KARDATUXAN și AAS cu clopidogrel/ticlopidin trebuie să li se administreze tratament concomitent cu AINS numai dacă beneficiul depășește riscul de sângerare.

- Interacțiunea cu eritromicină, claritromicină sau fluconazol este probabil să nu fie relevantă clinic la majoritatea pacienților, dar poate fi potențial semnificativă la pacienții cu risc crescut (pentru pacienții cu insuficiență renală vezi mai sus).

- ***Pacienți cu alți factori de risc hemoragic***

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

- afecțiuni hemoragice congenitale sau dobândite;
- hipertensiune arterială severă necontrolată;
- altă afecțiune gastrointestinală fără ulceratie activă, care poate determina potențiale complicații hemoragice (de exemplu, boală inflamatorie intestinală, esofagită, gastrită și reflux gastroesofagian);
- retinopatie vasculară;
- bronșiectazie sau antecedente de hemoragie pulmonară.

- ***Pacienți cu proteze valvulare***

Siguranța și eficacitatea KARDATUXAN nu au fost studiate la pacienții cu proteze valvulare cardiace; prin urmare, nu există date care să susțină că KARDATUXAN oferă activitate anticoagulantă adecvată la această categorie de pacienți. Nu se recomandă utilizarea KARDATUXAN la acești pacienți.

- ***KARDATUXAN trebuie administrat cu prudență la pacienții cu SCA***

KARDATUXAN administrat concomitent doar cu AAS sau cu AAS și clopidogrel sau ticlopidină, trebuie utilizat cu prudență la pacienții cu SCA:

- cu vârsta ≥ 75 ani. Raportul beneficiu/risc al tratamentului trebuie evaluat individual, în mod regulat;
- cu greutate corporală mai mică (<60 kg);
- tratamentul concomitent al SCA cu KARDATUXAN și terapie antiplachetară este contraindicat la pacienții cu accident vascular cerebral sau accident vascular ischemic tranzitoriu (AIT) în antecedente.

SUPRADOZAJ

Datorită absorbției limitate, la doze foarte mari de 50 mg sau mai mult de KARDATUXAN, se așteaptă un efect de plafon, fără creșterea suplimentară a expunerii plasmatice medii. În cazul supradozajului poate fi luată în considerare utilizarea cărbunelui activat, pentru a reduce absorbția.

GESTIONAREA COMPLICAȚIILOR HEMORAGICE

În cazul în care apare o complicație hemoragică la un pacient la care se administrează KARDATUXAN, trebuie amânată administrarea dozei următoare de KARDATUXAN sau dacă este necesar, trebuie întrerupt tratamentul.

Gestionarea individualizată a sângerărilor poate include:

- Tratament simptomatic, cum sunt compresia mecanică, intervenția chirurgicală, substituția de lichide și suport hemodinamic, precum transfuzia de produse sau componente din sânge.
- Pentru sângerări care nu pot fi controlate cu măsurile descrise mai sus, trebuie luată în considerare administrarea unui agent de inversare sau un procoagulant specific, cum sunt concentratul de complex protrombinic (CCP), concentratul de complex protrombinic activat (CCPA) sau factorul recombinat VIIa (r-FVIIa). Cu toate acestea, în prezent există experiență clinică limitată privind utilizarea acestor medicamente la pacienții cărora li se administrează KARDATUXAN. Din cauza legării puternice de proteinele plasmatică, nu este de așteptat ca KARDATUXAN să se elimine prin dializă.

TESTAREA PARAMETRILOR DE COAGULARE

Tratamentul cu KARDATUXAN nu necesită monitorizarea de rutină a parametrilor de coagulare. Cu toate acestea, determinarea concentrației de KARDATUXAN poate fi utilă în situații excepționale, atunci când cunoașterea expunerii la KARDATUXAN poate ajuta susținerea deciziilor clinice, de exemplu, supradozajul și intervenția chirurgicală de urgență.

Testele anti-factor Xa cu calibratori specifici KARDATUXAN- (rivaroxaban) pentru a măsura concentrația de rivaroxaban sunt acum disponibile comercial. Dacă 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). Deoarece INR a fost dezvoltat pentru a evalua efectele AVK asupra TP, nu este adecvată utilizarea INR-ului pentru a măsura activitatea KARDATUXAN. Deciziile asupra dozelor sau tratament nu trebuie să se bazeze pe rezultatele INR, cu excepția trecerii de la KARDATUXAN la AVK, așa cum a fost descris mai sus.

TABEL - PREZENTARE DOZE

Vă rugăm să citiți rezumatul caracteristicilor produsului pentru informații complete despre medicament.

INDICAȚIE	DOZE	GRUPE SPECIALE DE PACIENȚI
Prevenirea accidentului vascular cerebral și a emboliei sistemice la	KARDATUXAN 20 mg o dată pe zi	Angioplastie coronariană percutanată cu implantare

<p>pacienții adulți cu fibrilație atrială non-valvulară^a</p>	<p>Funcție renală afectată cu ClCr 15-49 ml/min^b: KARDATUXAN 15 mg o dată pe zi</p>	<p>de stent (pentru o perioadă de maximum 12 luni):</p> <ul style="list-style-type: none"> - KARDATUXAN 15 mg o dată pe zi în asociere cu un inhibitor P2Y₁₂ (de exemplu, clopidogrel) - KARDATUXAN 10 mg o dată pe zi în asociere cu un inhibitor P2Y₁₂ (de exemplu, clopidogrel) în cazul pacienților cu funcție renală afectată (ClCr 30-49 ml/min^b)
<p>Tratamentul TVP și EP^c și prevenirea recurenței TVP și a EP la adulți</p>	<p>Tratament și prevenirea recurenței: zilele 1-21: KARDATUXAN 15 mg de două ori pe zi</p> <p>Prevenirea recurenței: începând cu ziua 22: KARDATUXAN 20 mg o dată pe zi</p> <p><i>Funcție renală afectată cu ClCr 15-49 ml/min^b:</i> KARDATUXAN 15 mg o dată pe zi, dacă riscul de sângerare evaluat la pacient depășește riscul recurenței</p> <p>Profilaxia prelungită a recurenței: după cel puțin 6 luni de tratament: KARDATUXAN 10 mg o dată pe zi</p>	<p>Profilaxia prelungită a recurenței la pacienții cu risc crescut: KARDATUXAN 20 mg o dată pe zi, pentru prevenirea extinsă a recurenței după cel puțin 6 luni de tratament la pacienți cu risc crescut pentru TVP sau EP recurent, și la cei:</p> <ul style="list-style-type: none"> -cu comorbidități complicate - care au prezentat TVP sau EP recurent în timpul tratamentului de prevenire extins cu KARDATUXAN 10 mg
<p>Prevenirea TEV la pacienții adulți care sunt supuși unei intervenții chirurgicale de elecție de înlocuire a articulației șoldului sau genunchiului</p>	<p>KARDATUXAN 10 mg o dată pe zi</p> <p>Intervenție chirurgicală pentru înlocuirea articulației șoldului Durata tratamentului de 5 săptămâni</p>	

	Intervenție chirurgicală pentru înlocuirea genunchiului Durata tratamentului de 2 săptămâni	
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți care prezintă BAC sau BAP simptomatică cu risc crescut de evenimente ischemice	KARDATUXAN 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu AAS 75-100 mg/zi	
Prevenirea evenimentelor aterotrombotice la pacienții adulți după un SCA cu valori crescute ale biomarkerilor cardiaci	KARDATUXAN 2,5 mg de două ori pe zi în asociere cu terapie antiplachetară standard (doar AAS 75-100 mg/ zi sau AAS 75-100 mg/zi cu clopidogrel 75 mg/zi sau cu doza standard de ticlopidină)	

a Cu unul sau mai mulți factori de risc, cum sunt insuficiența cardiacă congestivă, hipertensiunea arterială, vârsta ≥ 75 de ani, diabetul zaharat, precum și AVC sau atac ischemic tranzitor (AIT) în antecedente. **b** A se utiliza cu precauție la pacienții cu clearance-ul creatininei 15-29 ml/min și la pacienții cu insuficiență renală atunci când primesc concomitent alte medicamente care cresc concentrația plasmatică a rivaroxaban. **c** Nu este recomandat ca alternativă la heparina nefracționată la pacienții cu EP care sunt instabili hemodinamic sau care pot beneficia de tromboliză sau embolectomie pulmonară.

KARDATUXAN 15 mg și 20 mg trebuie administrat cu alimente

La pacienții care nu pot înghiți comprimate întregi, comprimatul KARDATUXAN poate fi zdrobit și amestecat cu apă sau piure de mere, imediat înaintea utilizării și administrat pe cale orală.

APEL LA RAPORTAREA DE REACȚII ADVERSE

Este important să raportați orice reacție adversă suspectă, asociată cu administrarea medicamentului KARDATUXAN, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, utilizând formularele de raportare disponibile pe pagina web a Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (www.anm.ro), la secțiunea Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului.

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Fax: +4 0213 163 497
E-mail: adr@anm.ro
Raportare online: <https://adr.anm.ro/>
www.anm.ro

Totodată, profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze reacțiile adverse suspectate și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, la următoarele date de contact:

Gedeon Richter România S.A.
Str. Cuza Vodă Nr. 99-105, 540306, Târgu Mureș, România

Biroul de farmacovigilență:
Tel: 0040-265-257 011
Fax: 0040-265-257 011
e-mail: pharmacovigilance@gedeon-richter.ro